

Aus der Klinik für Neurochirurgie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. J. Oertel

**„Langzeitprognose von Meningeomen –
ein Vergleich der Behandlungsstrategien der 70er und 80er Jahre
mit heute“**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2017

Vorgelegt von:

Cosima Julitta Amata Keller, geboren am 11.08.1989 in Karlsruhe

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

1. Abkürzungsverzeichnis	5
2. Abbildungsverzeichnis	6
3. Tabellenverzeichnis	7
4. Zusammenfassung	8
5. Abstract	9
6. Einleitung	10
6.1 <i>Epidemiologie und Pathophysiologie der Meningeome</i>	10
6.2 <i>Histologische Klassifikation der Meningeome</i>	11
WHO-Grad I	12
WHO-Grad II	13
WHO-Grad III	13
6.3 <i>Lokalisation und Symptomatik der Meningeome</i>	13
6.4 <i>Diagnostik der Meningeome</i>	15
6.5 <i>Therapie der Meningeome</i>	17
6.6 <i>Entwicklung der Meningeomchirurgie: ein Überblick der Meilensteine</i>	21
6.7 <i>Ziel dieser Arbeit</i>	23
7. Material und Methoden	24
7.1 <i>Patientenkollektiv</i>	24
7.2 <i>Tumorlokalisierung</i>	24
7.3 <i>Tumorresektion</i>	24
7.4 <i>Tumorhistologie</i>	25
7.5 <i>Peri- und postoperative Komplikationen</i>	25
7.6 <i>Initialsymptome</i>	25
7.7 <i>Zeitraum vom Symptom bis zur Diagnosestellung</i>	26
7.8 <i>Nachsorge</i>	26
7.9 <i>Statistische Auswertung</i>	26
8. Ergebnisse	27
8.1 <i>Gesamtergebnisse</i>	27
8.2 <i>Tumorlokalisierung</i>	28
8.3 <i>Tumorresektion</i>	29
8.4 <i>Tumorhistologie</i>	29
8.5 <i>Peri- und postoperative Komplikationen und Mortalität</i>	30
8.6 <i>Initialsymptome</i>	32
8.7 <i>Zeitraum vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung</i>	33
8.8 <i>Rezidive</i>	34
8.9 <i>Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben</i>	35
9. Diskussion	37
10. Literaturverzeichnis	45

11. Publikationsverzeichnis	56
12. Danksagung	57

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CCT	Craniale Computertomographie
EBRT	External beam radiation therapy
GPS	Genetischer Progressionsscore
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
LI	Labelingindex
MI	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl an Patienten
SD	Standardabweichung
SRS	Stereotactic radiosurgery
VEGF	Vascular endothelial growth factor
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1: Tumor mit Zwiebelschalenskorpuskel und Psammom-Körpern	12
Abbildung 2: Typisches Bild eines Meningeoms im cMRT oder CCT	16
Abbildung 3: Alter der Patienten bei Diagnosestellung	27
Abbildung 4: Lokalisation der Meningeome	28
Abbildung 5: Resektion der Meningeome im Vergleich	29
Abbildung 6: WHO-Klassifikation der Meningeome im Vergleich	30
Abbildung 7: Zeitraum vom Symptom bis zur Diagnosestellung für Gruppe 1	33
Abbildung 8 : Zeitraum vom Symptom bis zur Diagnosestellung für Gruppe 2	34
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Langzeitüberleben	35
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Rezidivfreies Überleben	36
Abbildung 11: Zeitstrahl zur Einführung der technischen Verfahren am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg	37

3. TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 1: WHO-Klassifikation meningealer Tumore	11
Tabelle 2: 5-Jahres-Rezidivrate nach Simpson-Grad I-V	22
Tabelle 3: Peri/postoperative Komplikationen beider Gruppen im Vergleich	31
Tabelle 4: Initialsymptome beider Gruppen im Vergleich	32

4. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die Langzeitprognose von insgesamt 1549 Patienten analysiert, die an einem Meningeom zwischen den Jahren 1968 und 2011 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg operiert wurden. Es erfolgte eine Aufteilung des Patientenkollektivs in zwei Gruppen. Patienten, die vor dem 01.01.1985 operiert wurden (Gruppe 1), wurden mit Patienten verglichen, die ab dem 01.01.1985 neurochirurgisch therapiert wurden (Gruppe 2).

Es wurde das Jahr 1985 als Vergleichspunkt für unser Patientenkollektiv gewählt, da seit diesem Zeitpunkt die Computertomographie am Universitätsklinikum in Homburg als neues bildgebendes Verfahren zur Verfügung stand.

Neben dem Gesamtüberleben, dem rezidivfreien Überleben und der perioperativen Mortalität wurden außerdem die Lokalisation des Tumors, das Ausmaß der chirurgischen Resektion, der WHO-Grad des Meningeoms, der Zeitraum vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung, die initiale Symptomatik und die peri- und postoperativen Komplikationen untersucht.

Ein signifikanter Unterschied für die Lokalisation des Tumors, dem Zeitraum vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung sowie der initialen Symptomatik konnte zwischen beiden Gruppen statistisch nicht nachgewiesen werden. In Gruppe 2 war der Anteil der über 60jährigen Patienten ebenso wie die Anzahl der Meningeome vom WHO-Grad II signifikant erhöht. Die peri- und postoperativen Komplikationen waren in beiden Gruppen ähnlich (Vergleich 17,8% mit 18,8%), wobei die Morbidität deutlich sank.

Die Rezidivrate wurde beträchtlich von 21% (Gruppe 1) auf 8% (Gruppe 2) reduziert. So konnte ein hochsignifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$) für das rezidivfreie Überleben der Patienten, die nach 1985 operiert wurden, nachgewiesen werden. Dagegen blieb das Gesamtüberleben unverändert.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich die Langzeitprognose der Meningeompatienten – insbesondere das rezidivfreie Intervall – durch die Einführung neuer diagnostischer Möglichkeiten (CCT/MRT) und durch moderne chirurgische Methoden signifikant verbessert hat.

5. ABSTRACT

For 1549 patients who underwent surgery at the Neurosurgical Department of the Saarland University in Homburg between 1968 and 2011, a retrospective statistical analysis was performed. Patients, who were operated before 1985 (group 1) were compared to those who underwent surgery after 1985 (group 2). The year 1985 as point of time was selected because the computed tomography was introduced in the Neurosurgical Department in Homburg at that time.

Besides overall survival, recurrence free survival and perioperative mortality, tumor localization, tumor resection, WHO-grade, duration of symptoms to diagnosis, initial symptomatology and peri- and postoperative complications were also analyzed.

There were no significant differences in tumor localization, duration of symptoms to diagnosis and initial symptomatology. However in group 2, the number of elderly patients and the number of meningiomas who belonged to WHO-grade II were increased significantly. The peri- and postoperative complications were similar in both groups (17,8% vs. 18,8%).

A significant prolonged progression free survival ($p < 0,001$) could be found for patients who underwent surgery after 1985 (group 2). The overall survival remained unchanged.

With the aid of modern diagnostic modalities (with the introduction of computed tomography and magnetic resonance imaging) and surgical advantages, the progression free survival for patients with meningiomas has been improved significantly.

6. EINLEITUNG

6.1 Epidemiologie und Pathophysiologie der Meningeome

Mit einem prozentualen Anteil von 13-18 % aller primär intrakraniellen Tumoren gehört das Meningeom zu den häufigsten Neoplasien des zentralen Nervensystems³⁷. Seinen Ursprung hat das Meningeom in den arachnoidalen Deckzellen der Meningen, die das Gehirn und das Rückenmark überziehen. Daher wird es zu den extrazerebralen Tumoren gezählt und unterscheidet sich von den hirneigenen Tumoren, die sich aus den Glia- oder Nervenzellen, den Zellen des Hirnparenchyms, entwickeln⁴³. Meningeome sind meist gutartige und sehr langsam wachsende Neoplasien, die allmählich das angrenzende Hirngewebe verdrängen und dadurch – entsprechend ihrer Lokalisation – charakteristische Symptome hervorrufen¹⁴.

Auftreten kann das Meningeom in jeder Altersdekade, am häufigsten findet es sich allerdings im mittleren Lebensalter. Die Inzidenz der Meningeome steigt mit dem Lebensalter an und erreicht nach der fünften Altersdekade ihr Maximum^{42,44}. Dabei zeigt sich insgesamt ein gehäuftes Vorkommen bei Frauen mit einem Verhältnis von 2:1^{42,44}.

Die Ätiologie der Meningeome bleibt bisher weitgehend unklar. Jedoch konnten Risikofaktoren wie eine genetische Disposition (als Beispiel hierfür zählt die Neurofibromatose Typ II) und Bestrahlung im Schädelbereich gefunden werden^{67,72}. Während das Meningeom beim Erwachsenen zu den häufigsten Neoplasien des ZNS zählt, ist das Vorkommen bei Kindern und Jugendlichen mit nur 0,4-4,6% aller kindlichen Gehirntumoren sehr selten³⁹. Das Meningeom bei Kindern zeichnet sich durch eine schlechtere Prognose als bei Erwachsenen aus. Neben einem rasanteren Wachstum neigt es zur malignen Entartung als auch zu einem wahrscheinlicheren Rezidiv¹⁰. Eine Präferenz für das weibliche Geschlecht wie bei den adulten Meningeomen besteht nicht²².

Ein ebenfalls diskutierter Risikofaktor ist das Vorhandensein eines Schädelhirntraumas in der Anamnese der Meningeompatienten. In einer Studie von Preston-Martin et al. konnte gezeigt werden, dass bei Männern, die ein oder mehrere Schädelhirntraumata erlitten hatten, ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten eines Meningeoms bestand⁵⁹. Insbesondere dann, wenn die Verletzung zwischen 15 und 24 Jahren vor Diagnosestellung des Meningeoms zurückliegt. Diese Korrelation konnte für weibliche Meningeompatienten nicht gefunden werden⁵⁹. Die Erkenntnis wurde von Philips et al. gestützt, die in einer bevölker-

rungsbezogenen Fall-Kontrollstudie zusätzlich nachweisen konnten, dass das Risiko mit zunehmender Anzahl an Traumen steigt. Der Nachweis zwischen Stärke des Traumas und Auftreten eines Meningeoms blieb allerdings aus⁵⁶.

Makroskopisch betrachtet sind Meningeome kugelförmig und multilokulär mit der Dura verwachsen. Ihre Konsistenz ist zwischen weich bis knöchern beschrieben²⁰. Meningeome können in der Lage sein, ein den Tumor umgebendes zerebrales Ödem zu bilden (peritumorales Ödem)²⁰. Als Ursache für das Auftreten eines peritumoralen Hirnödems werden neben einer Schrankenstörung auch die vom Tumor exprimierten Wachstumsfaktoren VEGF (Vascular endothelial growth factor), welche die Gefäßpermeabilität erhöhen können, gezählt⁷³. Pistolesi et al. konnten zeigen, dass der Wachstumsfaktor VEGF eine zentrale Rolle der Pathogenese des peritumoralen Ödems spielt und an seiner vasogenen Entstehung beteiligt ist⁵⁷.

6.2 Histologische Klassifikation der Meningeome

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) teilt die Meningeome nach histologischen Charakteristika in drei Hauptgruppen ein, die sich wie folgt unterscheiden: Es wird zwischen dem am häufigsten auftretenden und histologisch benignen Meningeom (WHO-Grad I), dem atypischen Meningeom (WHO-Grad II) sowie dem anaplastischen (malignen) Meningeom (WHO-Grad III) unterschieden^{37,43,44,45}. Seit 1979 wurde die WHO Klassifikation bereits zum 5. Mal aktualisiert, zuletzt im Jahre 2016. Die WHO-Klassifikation der Meningeome änderte sich dabei nicht maßgeblich.

Tumorgrad	Histologische Subtypen
WHO-Grad I	Meningothelial, fibroblastisch, , transitional, psammomatös, angiomatös, mikrozystisch, sekretorisch, lymphoplasmazellreich, metaplastisch
WHO-Grad II	Atypisch
WHO-Grad III	Anaplastisch, papillär, rhabdoid

Tabelle 1: WHO-Klassifikation meningealer Tumore und die histologischen Subtypen (2007)³⁷

WHO-Grad I

Meningeome, die histologisch als WHO-Grad I eingestuft werden, machen mit über 90 % aller intrakraniellen Meningeome die Hauptgruppe dieser Tumoridentität aus^{13,29}. Darunter ist das meningotheleale Meningeom der häufigste histologische Subtyp¹⁹.

Der Zusammenschluss von mehreren Tumorzellen als konzentrische Formationen wird als Zwiebelschalenmuster bezeichnet und ist mikroskopisch detektierbar. In einer Studie von Black et al. konnte trotz Zusammenschluss mehrerer Tumorzellen ein weiterhin bestehendes Membranpotential gemessen werden. Dies weist darauf hin, dass die Zellen funktionsfähig und strukturell intakt sind⁵. Als weiteres histologisches Charakteristikum wurde der Begriff der Psammomkörperchen geprägt: Es beschreibt den „Zusammenschluss von Zellen, Blutgefäßen oder bindegewebigen Fasern, die eine Hyalinisierung und Verkalkung erlebt haben“³² (siehe hierzu Abbildung 1). Die histologische Einteilung in weitere 9 Subtypen bleibt aufgrund der Tatsache, dass diese für die Prognose keine Bedeutung besitzt, kontrovers. Dennoch ist diese Klassifikation sinnvoll, um sicherzustellen, dass es sich trotz der ungewöhnlichen und selteneren Histopathologie um benigne Meningeome handelt²⁰.

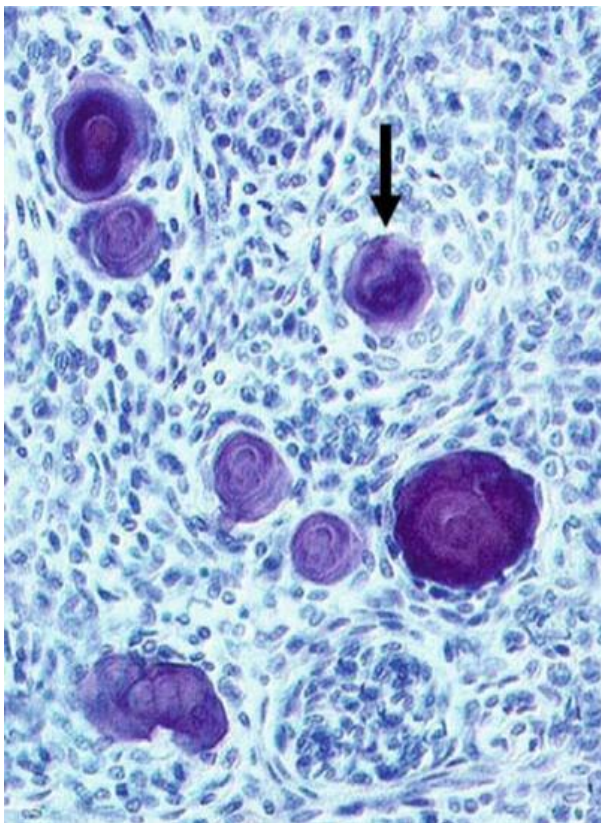


Abbildung 1: Tumor mit Zwiebelschalenkorpuskel und Psammom-Körpern (Vergr. 50, HE, Interferenzkontrast)⁶¹

WHO-Grad II

Atypische Meningeome vom WHO-Grad II kommen in 4,7% - 5% der Fälle vor^{13,29}

Die Diagnose eines atypischen (WHO Grad II) Meningeoms kann durch das Vorliegen von 3 der nun 5 folgenden histologischen Charakteristika gestellt werden: Herde spontaner Nekrosen, dem Verschwinden der üblichen Zellarchitektur („patternless or sheet like growth“), prominenten Nukleolen, einer erhöhten Zelldichte und dem Auftreten von einer kleinzelligen Tumorphosphopulation mit erhöhter Kern-Plasma-Relation). Neu hinzugekommen in der aktuellen Ausgabe der WHO Klassifikation aus dem Jahr 2016 sind folgende Charakteristika: Zusätzlich ist das Vorliegen einer Hirninvasion in den benachbarten Kortex sowie das Auftreten einer Mitosezahl ≥ 4 pro 10 Gesichtsfelder bei starker Vergrößerung (HPF) als histologisches Kriterium für die Diagnosestellung eines atypischen Meningeoms (WHO Grad II) definiert worden⁴⁵.

WHO-Grad III

Anaplastische Meningeome, die dem WHO-Grad III zugerechnet werden, bilden mit etwa 1-5 % aller Meningeome die seltenste histologische Untergruppe¹³. Gestellt werden kann die Diagnose eines anaplastischen Meningeoms mit dem Auftreten von 20 oder mehr Mitosen pro 10 Gesichtsfelder bei starker Vergrößerung (HPF). Das papilläre sowie das rhabdoide Meningeom werden histologisch ebenfalls dem anaplastischen Meningeom histopathologisch zugeteilt⁶⁰.

Atypische und anaplastische Meningeome infiltrieren signifikant häufiger den Kortex als ihre benignen Subtypen²⁹. Meningeome mit einem anaplastischen Wachstumsmuster kommen bei Männern signifikant häufiger vor als bei Frauen²⁹.

6.3 Lokalisation und Symptomatik der Meningeome

Da Meningeome langsam wachsende Neoplasien sind, bleiben sie in vielen Fällen lange asymptomatisch und können große Dimensionen erreichen, ohne durch klinische Symptome aufzufallen²⁰.

Detektiert werden die Meningeome entweder als Zufallsbefund in der Computer- bzw. Kernspintomographie im Rahmen anderer Untersuchungen, sofern sie asymptomatisch gewesen

sind, oder sie können klinisch manifest werden durch die für ihre Topographie charakteristischen neurologischen Ausfallserscheinungen. Diese neurologischen Ausfallserscheinungen können durch Kompression, Irritation oder direkte Invasion von angrenzenden Hirnstrukturen verursacht werden⁴⁰. Unspezifische Symptome wie beispielsweise Kopfschmerzen oder Schwindel durch Reizung der Hirnhäute, die keine direkte Korrelation zur Anatomie des Tumors besitzen, können zu einer Verzögerung der Diagnosestellung führen⁴⁰. Ebenfalls möglich ist, dass es zur Hirndrucksymptomatik mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bis hin zu Vigilanzminderung – ausgelöst durch ein perifokales Hirnödem, durch Obstruktion der Ventrikel oder durch einen tumorbedingten Verschluss einer wichtigen Drainagevene – kommen kann²⁰.

Konvexitätsmeningeome oder Falxmeningeome können durch fokale Krampfanfälle imponieren²⁰. Meningeome, die an der Olfaktoriusrinne und der Siebbeinplatte lokalisiert sind, fallen durch Anosmie, Einschränkungen der Sehschärfe und des Gesichtsfeldes sowie Frontallappensymptome auf⁶. Patienten mit einem Tuberculum Sellae Meningeom leiden häufig unter Anosmie, einem progredienten Sehverlust, endokrinologischen Störungen der Hormonachsen sowie epileptischen Anfällen⁸. Intraorbital gelegene Meningeome werden durch eine einseitige Erblindung sowie einem Exophthalmus klinisch auffällig. Zudem kann in der Bildgebung bei mehr als der Hälfte der betroffenen Patienten eine Optikusatrophie nachgewiesen werden¹². Patienten, deren Meningeom in der Nähe des Sinus cavernosus liegt, werden durch Nervenausfälle der Hirnnerven III, IV, V und VI klinisch manifest. So kann es zum Auftreten von Doppelbildern, zur Anisokorie, zur Ophthalmoplegie, zur Ptosis und zu Gesichtsfeldeinschränkungen kommen³⁸. Intraventrikulär lokalisierte Meningeome können durch die Symptome eines erhöhten Hirndrucks auffällig werden: Neben Kopfschmerzen sind auch eine kontralaterale homonyme Hemianopsie und eine kontralaterale Hemiparese beobachtet worden²³. Meningeome am Kleinhirnbrückenwinkel zeichnen sich durch Symptome wie Hörverlust, Tinnitus, Schwindel sowie weiteren Hirnnervenausfällen aus³¹.

Meningeome, die parasagittal, an der Konvexität, in der Olfaktoriusrinne, am Tuberculum sellae, suprasellär oder intraventrikulär lokalisiert sind, können riesige Dimensionen annehmen ohne symptomatisch zu werden. Anders lokalisierte Meningeome zum Beispiel im Sinus cavernosus, am Keilbeinflügel, in der Fossa posterior oder intraorbital werden aufgrund der Nähe zu bedeutenden Struktur schneller klinisch manifest^{6,20}.

Eine Differenzierung zwischen benignen oder malignen Meningeomen anhand von klinischen Ausfällen und ohne histopathologische Analyse kann nicht getroffen werden. Rohringer et al. fanden heraus, dass Patienten mit malignen Meningeomen zu Paresen neigen und seltener ohne Defizite klinisch auffällig werden als Patienten mit benignen Meningeomen⁶³.

Dass ein Zusammenhang zwischen Lokalisation des Meningeoms und dessen Malignität besteht, wurde in einigen Studien bereits berichtet: Spinale Meningeome sind signifikant häufiger benigne als Schädelbasismeningeome, die wiederum häufiger durch ein benignes Wachstumsmuster charakterisiert sind als Meningeome der Konvexität³⁵.

6.4 Diagnostik der Meningeome

Als diagnostischer Goldstandard bei intrakraniellen Tumoren wird heute vor allem die Kernspintomographie als Schnittbildverfahren eingesetzt. Während die Magnetresonanztomographie den größten Weichteilkontrast vorweist und damit das Parenchym sowie die Gefäßarchitektur des menschlichen Gehirns darstellt, ist die Computertomographie hilfreich und nötig, um mögliche ossäre Infiltrationen des Meningeoms sowie Verkalkungen zu erkennen^{6,20,26}.

Das MRT ist durch den höheren Weichteilkontrast und der unangefochtenen Sensitivität für intrakranielle Tumore zwar der Computertomographie überlegen, die Spezifizierung des Tumors ist allerdings nicht bedeutsam größer als durch das CCT. So ist eine histologische Begutachtung einer Probe durch den Pathologen zur endgültigen Diagnosestellung unabdingbar^{6, 20, 26}.

In der Kernspintomographie zeigt sich das typische Meningeom als Tumor mit homogener Anreicherung nach Gabe eines Kontrastmittels mit Kontakt zu den Meningen sowie häufig einer klar vom übrigen Hirngewebe abgegrenzter Kapsel (siehe hierzu Abbildung 2). Das bereits erwähnte peritumorale Ödem wird bei 50% der Meningeome radiologisch sichtbar³⁰. So stellt die T1-gewichtete MRT-Aufnahme das Tumorausmaß dar, während die T2-gewichtete MRT-Aufnahme und die FLAIR-Sequenz ein mögliches peritumorales Ödem sichtbar machen können²⁰.

Die Angiographie kann hilfreich sein, um die Blutversorgung des Meningeoms radiologisch aufzuzeigen und erleichtert dadurch die Operationsplanung. Ebenso hat die präoperative

Embolisation für Patienten, bei denen die Resektion des Meningeoms in Folge einer komplexen Blutversorgung erschwert zu erreichen ist, ihre Bedeutung nicht verloren²¹.

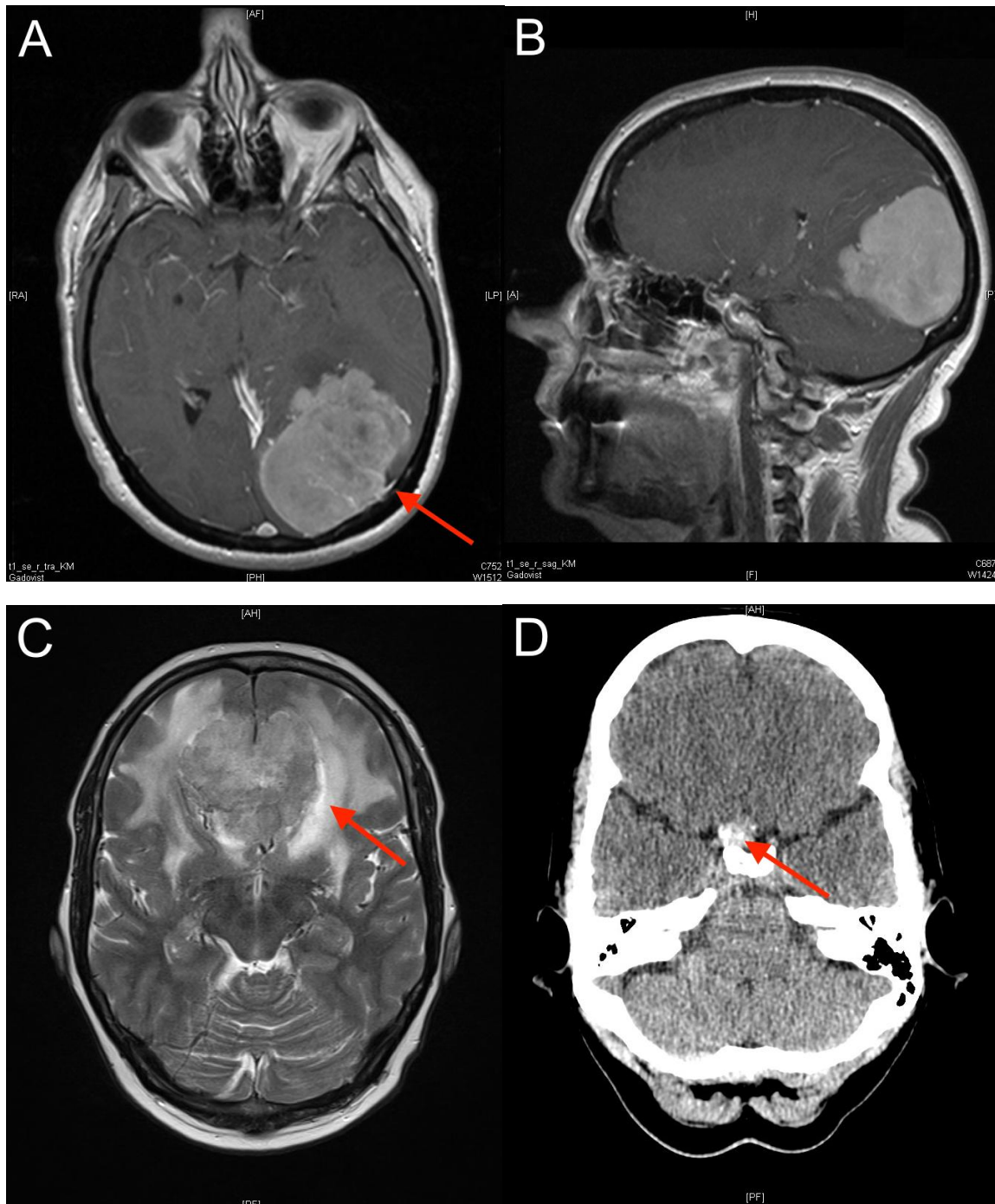


Abbildung 2: Typisches Bild eines Meningeoms im cMRT oder CCT, A: Konvexitätsmeningeom, T1-gewichtetes cMRT mit Kontrastmittel, Pfeil zeigt deutlich das Enhancement der Dura (dura tail sign), das typisch für Meningeome ist B: Konvexitätsmeningeom, T1-gewichtetes cMRT mit Kontrastmittel C: Olfaktoriusmeningeom, T2-gewichtetes cMRT ohne Kontrastmittel, Pfeil zeigt auf peritumorales Ödem, D: CCT ohne Kontrastmittel, kleines verkalktes Meningeom (siehe Pfeil)

(Bildgebung von Patienten aus der Klinik für Neurochirurgie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg, zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. med. W. Reith)

Seit der Einführung und Etablierung der Magnetresonanztomographie in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts konnte die präoperative Diagnostik maßgeblich verbessert werden. Durch eine verbesserte Auflösung der Kontraste und frei wählbare Schnittebenen ist eine schnellere und präzisere Diagnosestellung des Meningeoms möglich. Damit ergibt sich auch eine exaktere Operationsplanung. Ein weiterer Nutzen, der sich durch die Einführung und den Fortschritt der Computertomographie und Magnetresonanztomographie zeigt, ist die verbesserte Therapieplanung und damit verbundene Prognoseabschätzung²¹.

Wissenschaftlich untersucht wurde bereits, inwiefern sich der Einfluss der heute zur Verfügung stehenden Bildgebung (Computertomographie und Magnetresonanztomographie) und mikrochirurgische Operationsverfahren auf die Prognose intrakranieller Läsionen wie Gliome und Abszesse äußerte: es konnte gezeigt werden, dass die Morbidität und die Mortalitätsrate seit der Etablierung der oben beschriebenen Bildgebung reduziert wurde^{50,65}.

Inwieweit dies auch auf die Tumoridentität der Meningeome zutreffend ist, ist bislang noch nicht untersucht worden und soll die vorliegende Arbeit abschließend beleuchten.

6.5 Therapie der Meningeome

Die Therapie der ersten Wahl für das Meningeom ist die komplette chirurgische Resektion, sofern diese anatomisch (unter Schonung eloquenter Areale sowie Nerven- und Gefäßstrukturen) zu erreichen ist. Dies impliziert beispielsweise, dass Meningeome, die an der Konvexität, parasagittal oder an der Falx lokalisiert sind, mit die besten Chancen einer vollständigen Resektion haben. Dagegen sind Meningeome, die an der Schädelbasis wachsen, nur schwer vollständig zu resektieren, ohne wichtige anatomische Strukturen wie Hirnnerven oder den Sinus Cavernosus zu beschädigen⁶.

Durch die Entwicklung der Mikroneurochirurgie, der Einführung der Neuronavigation sowie des intraoperativen Monitorings können auch komplexere Meningeome heutzutage mit einem kalkulierbaren Risiko reseziert werden.

Unweigerlich verknüpft mit der Langzeitprognose und damit ein chirurgisch erstrebenswertes Konzept ist das Ausmaß der Tumorresektion. Eine Klassifikation zum Ausmaß der Tumorresektion hatte Donald Simpson bereits im Jahre 1957 entwickelt⁶⁸. Diese Einteilung hat auch bis heute ihre Gültigkeit nicht verloren. Das Resektionsausmaß wurde in fünf Unter-

gruppen (Simpson Grad I-V) unterteilt und reicht von der kompletten Tumorresektion mit Exzision der Anheftungsstelle an der Dura mater und der extraduralen Ausdehnung bis zur Dekompression von Hirnstrukturen (siehe Tabelle 2)⁶⁸.

Das Ausmaß der Resektion des Meningeoms ist ein maßgeblich entscheidender Faktor für das Risiko der Entstehung eines Rezidivs (siehe Tabelle 2) und somit ein prognostisch unabdingbarer Marker.

Die bereits angesprochene Überlegenheit der radikalen Resektion des Meningeoms konnte in einer von Pettersson durchgeführten 25-jährigen Follow-Up Studie aus dem Jahr 2011 gezeigt werden. Dabei wird deutlich, dass bei den Patienten, die zwischen 1971-1975 an einem Meningeom operiert wurden, die Prognose bedeutsam durch die chirurgische Totalresektion beeinflusst werden konnte⁵⁵. Demgegenüber zeigte sich bei subtotaler Resektion des Meningeoms eine erhöhte Rezidivrate⁵⁴. Dass eine frühzeitige chirurgische Therapie bei Operabilität auch bei asymptomatischen Meningeomen empfohlen ist, zeigten Jadid et al.²⁸. Eine chirurgische Totalresektion des Meningeoms ist heutzutage Therapie der Wahl, um einen Progress oder Rezidiv zu verhindern. Weiterhin ist die Reversibilität der Symptome weniger wahrscheinlich, wenn eine chirurgische Resektion weiter aufgeschoben wird. Ein weiterer Grund ist, dass der Patient sich im Rahmen des Follow-Up klinisch verschlechtern kann, sodass eine spätere operative Resektion nicht mehr möglich bzw. deutlich riskanter ist²⁸.

Während vor einigen Jahrzehnten eine neurochirurgische Tumorresektion unweigerlich mit einer umfangreichen und großen Kraniotomie assoziiert war, revolutionierten die bereits erwähnten minimal-invasive Zugänge, die Neuronavigation und auch der Einsatz des Endoskops die operativen Möglichkeiten der Neurochirurgie heutzutage. Dabei können besonders eloquente Areale geschont werden⁷⁰.

Durch die Vielzahl an Lokalisationen der Meningeome und die damit verbundenen operativen Möglichkeiten wird die Variabilität des operativen Zugangs bestimmt. Typische operative Zugänge zur Resektion eines Meningeoms sind beispielsweise der temporale, supraorbitale, pterionale oder auch der transnasale Zugang. Das Spektrum der operativen Möglichkeiten wurde vor allem durch den bereits erwähnten supraorbitalen Zugang erweitert. Dieser kann – individuell abgestimmt auf den Patienten – vielfach variiert und erweitert werden. In einer Studie von Romani et al. konnte gezeigt werden, dass sich der laterale supraorbitale Zugang besonders für Meningeome der Olfaktoriusrinne – unabhängig ihrer Tumorgöße – eignet, da die Morbidität des Patienten bei blander Mortalität in dieser Studie gering gehalten wer-

den konnte⁶⁴.

Entscheidend ist auch, dass das Ziel der Operation nicht nur von der Lokalisation des Meningeoms, sondern auch von der gesundheitlichen Verfassung des Patienten sowie seines Therapiewunsches abhängig gemacht und individuell entschieden werden muss⁶.

Als weitere Therapieoption der Meningeome ist die Strahlentherapie zu nennen. Diese kann in Form einer einmaligen stereotaktischen Radiochirurgie (stereotactic radiosurgery SRS), als hypofraktionierte stereotaktische Radiotherapie oder als konventionelle fraktionierte externe Radiotherapie (external beam radiation therapy EBRT) erfolgen. Die stereotaktische Radiochirurgie ist besonders bei kleineren Meningeomen (< 3cm im Durchmesser bzw. < 10cm³ Volumen) und solchen, die eine ausreichende Entfernung zu eloquenten Gehirnarealen hat, geeignet. Bei einer Bestrahlung von 12-16 Gray konnte bezüglich der lokalen Tumorkontrolle das beste Ergebnis erzielt werden⁶².

Pollock et al. berichten in einer Follow-Up-Studie über insgesamt 64 Monate, dass das progressionsfreie Überleben in dieser Zeitspanne bei Patienten mit SRS und radikaler Chirurgie identisch ist. Sie empfehlen eine Therapie mit SRS, sofern eine radikale Tumorresektion (Simpson Grad 1) schwierig zu erreichen sein wird⁵⁸.

Die konventionelle fraktionierte externe Radiotherapie (EBRT) konnte durch technische Neuerungen weiter verbessert werden. Sie ist mittlerweile präziser und zeigte sich insbesondere bei Meningeomen des Sehnerven wirksam^{47,62}.

Eine postoperative Strahlentherapie bei anaplastischen Meningeomen sowie bei allen Tumoren nach inkompletter Resektion des Meningeoms wurde bereits 1982 von Carella empfohlen⁹. In einer Studie von Barbaro et al.³ konnte der Erfolg der Radiotherapie bereits Mitte der 80er Jahre aufgezeigt werden: Es wurde die Rezidivneigung sowie das rezidivfreie Überleben zwischen einem Patientenkollektiv, das radiotherapiert wurde und einer Vergleichsgruppe, die nicht bestrahlt wurde, analysiert. In 60% der nicht bestrahlten Meningeompatienten kam es zu einem Rezidiv, wohingegen das Meningeom nur bei 30% der Patienten mit Strahlentherapie rezidierte. Dadurch konnte die durchschnittliche rezidivfreie Zeit für Patienten mit Strahlentherapie signifikant von 66 auf 125 Monaten verdoppelt werden³.

Eine weitere Indikation für eine Radiotherapie ist das inoperable Meningeom, denn wie Glaholm et al. in einer Studie zeigen konnten, kam es dadurch zu einer Verbesserung des neurologischen Zustandes der Patienten in 38%. Eine Reduktion des Tumors jedoch konnte

radiologisch nicht nachwiesen werden²⁵.

Der Einsatz von Strahlentherapie wird von Jääskeläinen jedoch kritisch bewertet und ihre Grenzen aufgezeigt: In seiner Studie konnte sie trotz kompletter Resektion des Tumors bei anaplastischen Meningeomen ein Rezidiv nicht verhindern. Zusätzlich wurde betont, dass durch die Strahlentherapie die Haut beschädigt werden kann, was eine eventuell anstehende Folgeoperation erschweren kann²⁹. Darüber hinaus darf allerdings nicht vergessen werden, dass die Radiotherapie, sofern sie eine Alternative zur chirurgischen Therapie darstellt, eine histologische Aufarbeitung des pathologischen Gewebes nicht möglich macht. Dies bedeutet, dass eine prognostische Einschätzung durch genetische und molekulargenetische Analyse des resezierten Gewebes ausbleibt⁶².

Eine weitere sich noch in der Forschung befindliche Alternative zur Meningeomtherapie stellt die therapeutische Kombination aus Interferon-Alpha und 5-Flururacil dar. Ein synergistischer Wachstumstopp in der Zellkultur konnte nachgewiesen werden und könnte eine erfolgsversprechende Therapie für inoperable Meningeome darstellen. Dies fordert allerdings zunächst weitere Erprobung⁷⁴. Bisher stellt eine Chemotherapie allerdings keine Therapieoption bei Meningeomen dar.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die heutige Therapie der ersten Wahl die vollständige Resektion des Meningeoms darstellt. Für bestimmte Fälle kommt auch eine stereotaktische Bestrahlung in Frage. Ebenso gibt es als Therapieoption bei anaplastischen Meningeomen sowie bei inkompletter Resektion die Radiatio. Eine medikamentöse Therapie steht derzeit nicht zur Verfügung. Nach erfolgter Operation oder durchgeführter Radiatio sollte in regelmäßigen Abständen eine Kernspintomographie – gemäß einem vorgegebenen Follow-Up-Schema – zur frühzeitigen Detektion eines Rezidivs erfolgen.

Aufgrund ihres meist benignen Wachstumsmusters zeichnen sich Meningeome insgesamt für einen prognostisch günstigen Verlauf aus. Neben dem Ausmaß der Resektion (siehe Simpson Grad, siehe hierzu Tabelle 2) des Tumors spielen neuerdings auch genetische, molekularbiologische und histopathologische Eigenschaften des Meningeoms eine entscheidende Rolle bei der Einschätzung der Prognose^{34,35,36,41}.

6.6 Entwicklung der Meningeomchirurgie: ein Überblick der Meilensteine

Felix Platter (1536-1614), ein Schweizer Anatom, gilt als der Erste, der im Jahre 1614 das Meningeom im Rahmen einer Autopsie entdeckte und beschrieb^{4,48}.

Ein historischer Meilenstein konnte der Italiener Pechhioli im Jahre 1835 in Siena erreichen: Er resezierte als Erster ein „fungus of the dura mater“ (Meningeom). Der Patient überlebte schließlich für insgesamt 30 Monate^{24,53}.

Weitere Operationen von Mc Ewan (1870) und Durante (1885) folgten. Jedoch zunächst limitierend für die Prognose waren die postoperativ auftretenden Komplikationen wie Nachblutungen, Infektionen und die Entwicklung eines Hirnödems. Durch Verbesserung der Operationstechnik und Optimierung des perioperativen Management konnte erst im weiteren Verlauf die postoperative Letalität vermindert werden^{2,17}.

Am Ende des 19. Jahrhunderts führten genauere anatomische und funktionelle Erkenntnisse des Gehirns zur Möglichkeit und Planung gezielterer operativer Eingriffe. Dennoch beschränkten sich die diagnostischen Möglichkeiten auf die Qualität der durch die Meningeome hervorgerufene Symptomatik bzw. neurologische Defizite oder durch besonders große Meningeome verursachte Schädelverformungen¹⁷.

Ebenfalls entscheidend für die weitere Entwicklung der Meningeomchirurgie war das schon frühzeitig beschriebene Rezidivverhalten dieser Tumorentität. So beschrieben Cushing und Eisenhardt eine Rezidivrate von 16%¹⁷.

Schließlich entwickelte D. Simpson im Jahre 1957 eine umfassende Rezidivstudie, deren Einteilung zum Einfluss des Resektionsausmaßes auch heute an klinischer Relevanz nicht verloren hat⁶⁸.

Simpson Grad	Rezidivrate nach 5 Jahren, Angabe in %
<u>Simpson Grad I</u> (Makroskopisch komplette Tumorentfernung mit Exzision des duralen Ansatzes/der extraduralen Ausdehnung (Knochen, Sinus))	9
<u>Simpson Grad II</u> (Makroskopisch komplette Tumorresektion mit Koagulation des duralen Ansatzes)	19
<u>Simpson Grad III</u> (Makroskopisch komplette Tumorentfernung ohne Koagulation oder Exzisionen des duralen Ansatzes)	29
<u>Simpson Grad IV</u> (Teilentfernung des Tumors, intraduraler Rest verbleibt in situ)	44
<u>Simpson Grad V</u> (Dekompression mit oder ohne Biopsie)	-

Tabelle 2: Rezidivrate in 5 Jahren nach Simpson-Grad I-V⁶⁸

6.7 Ziel dieser Arbeit

Die Intention dieser Studie war, die Entwicklung und Etablierung verschiedener Behandlungsstrategien sowie die damit verbundene Langzeitprognose der Meningeompatienten von heute mit der Prognose der Patienten aus den 70er und 80er Jahren zu analysieren und zu vergleichen. Dafür wurden retrospektiv die Daten von 1549 Meningeompatienten untersucht, die im Zeitraum von 1968 bis 2011 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Homburg an einem Meningeom operiert wurden. Besondere Aufmerksamkeit wurde folgenden Fragestellungen gewidmet: Neben den Daten zum Tumor wie die Lokalisation des Tumors und dem WHO-Grad des Meningeoms, wurde die initiale Symptomatik, mit welcher der Tumor manifest wurde und der Zeitraum vom Erstsymptom bis zur Diagnosestellung untersucht. Ebenfalls analysiert wurde das Ausmaß der Tumoresektion durch die Operation (Totale Resektion oder Teilresektion), die peri- und postoperativen Komplikationen, die Rezidivrate, das progressionsfreie Überleben sowie das Langzeitüberleben.

Als Vergleichspunkt beider Patientenkollektive wurde der Beginn des Jahres 1985 (01.01.1985) als Zeitpunkt des Operationsdatums gewählt. Die Schnittstelle erfolgte, da die Computertomographie in diesem Jahr am Universitätsklinikum in Homburg eingeführt wurde. Drei Jahre danach, 1988, konnte die Magnetresonanztomographie als weiteres diagnostisches Hilfsmittel verwendet werden. Dadurch kann auch der Einfluss der Bildgebung seit 1985 auf die Langzeitprognose der Meningeome evaluiert werden.

Ebenso kann in dieser Studie die Langzeitprognose der Meningeome anhand verschiedener operativer Behandlungsstrategien im Vergleich der 70er Jahre mit heute analysiert werden.

7. MATERIAL UND METHODEN

7.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Studie umfasst ein Patientenkollektiv von insgesamt 1549 Patienten, die in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums in Homburg zwischen 1968 und 2011 an einem Meningeom operiert wurden.

Es erfolgte die Aufteilung des Patientenkollektivs anhand des Operationsdatums in zwei Gruppen: Eine Gruppe umfasst die Zeitspanne von 1968 bis 1985 (Gruppe 1, Operation vor dem 01.01.1985), die andere Gruppe hatte alle Patienten seit 1985 (Gruppe 2, Operation ab dem 01.01.1985) zum Inhalt. Das Jahr 1985 wurde als Schnittstelle gewählt, da die Computertomographie in diesem Jahr am Universitätsklinikum in Homburg eingeführt wurde und im Jahr 1988 von der Magnetresonanztomographie ergänzt und unterstützt werden konnte. Dadurch kann ein direkter Vergleich des Einflusses der Bildgebung und dem Gesamtüberleben auf die Prognose der Meningeompatienten gezogen werden.

Als Einschlusskriterien zur Teilnahme an dieser Studie wurden das Mindestalter der Patienten von achtzehn Jahren und das nach histopathologischen Kriterien geprüfte Vorliegen eines Meningeoms anhand der WHO-Klassifikation festgelegt.

7.2 Tumorlokalisation

Die Lokalisation der Meningeome wurde in drei Gruppen eingeteilt: oberflächliche Lage (Konvexität, parasagittale Region, Falx cerebri), Lokalisation an der Schädelbasis (Tuberculum sellae, Olfaktoriusrinne, Keilbeinflügel, petroclival, Tentorium) sowie spinale Lage des Meningeoms. Die Zuordnung wurde anhand der präoperativen Bildgebung (CCT/MRT) beziehungsweise anhand des Operationsberichts in älteren Fällen vor 1985 getroffen.

7.3 Tumorresektion

Eine komplette chirurgische Resektion des Tumors wurde analog als Simpson Grad I und II definiert (siehe hierzu Tabelle 2: Simpson Grad I-V: Ausmaß der Resektion).

Alle anderen Fälle wurden als inkomplette Resektion des Tumors gewertet. Diese Klassifikation konnte anhand des Operationsberichtes (für Patienten der Gruppe 1) sowie anhand der postoperativen Bildgebung (für Gruppe 2 und teilweise für Gruppe 1) bestimmt werden.

7.4 Tumorhistologie

Die Einteilung der WHO-Klassifikation (WHO-Grad I-III) erfolgte nach histopathologischer Begutachtung und Färbemethoden, routinemäßige mit HE und Ki-67/Feulgen (seit 1995). Es wurden stets die im Operationsjahr aktuelle WHO-Klassifikation angewandt.

7.5 Peri- und postoperative Komplikationen

Die Komplikationen, die peri- und/oder postoperativ auftraten, konnten anhand des Operationsberichts, des Arztbriefes und der postoperativen Bildgebung (diese nur für Patienten der Gruppe 2) dokumentiert und analysiert werden. Folgende Komplikationen wurden insgesamt identifiziert und in einem Zeitraum von vier Wochen nach erfolgter Meningeomoperation analysiert: Nachblutungen, Wundheilungsstörungen, Thrombosen/Lungenembolien, Paresen, sensorische Defizite, Hirnnervenausfälle, Aphasien, Hirnödeme, Hygrome, Liquorfisteln, Hydrozephalus, Ischämien, Krampfanfälle und Hypophyseninsuffizienzen. Komplikationen wie Harnwegsinfekte oder Pneumonien bei multimorbiden Patienten, die zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt führten, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

7.6 Initialsymptome

Symptome, die initial aufgetreten sind und durch die das Meningeom manifest wurde, konnten für beide Gruppen aus der Anamnese des Arztbriefes entnommen werden. Berücksichtigt wurden Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel, Hirnnervenausfälle, Visusstörungen, Krampfanfälle, Paresen, sensorische Defizite, Ataxien und Aphasien.

7.7 Zeitraum vom Symptom bis zur Diagnosestellung

Der Zeitraum vom Symptom bis zur Diagnosestellung des Meningeoms wurde in der Einheit „Tage“ angegeben und konnte aus der Anamnese des Aufnahmearztberichts für beide Gruppen entnommen werden.

7.8 Nachsorge

Die in unserer Studie analysierten Patienten wurden in der Ambulanz der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Homburg in Form einer Routinenachsorge regelmäßig nachuntersucht beziehungsweise stellten sich bei neu aufgetretenen Beschwerden (siehe Tabelle 5 Initialsymptome) teils auch außerplanmäßig zur Nachkontrolle vor.

Als Rezidiv gewertet wurde das erneute Auftreten eines Meningeoms nach vollständiger Resektion des Primärtumors. Die Information über das Ausmaß der Resektion und den damit verbundenen Simpson Grad wurde für die Analyse der Rezidive ausschließlich aus einer postoperativ durchgeführten Bildgebung bestimmt. Diese erfolgte in der Gruppe 1 entsprechend erst später und nicht direkt postoperativ während des stationären Aufenthalts.

Der durchschnittliche Nachsorgezeitraum war für Gruppe 1 (Operation vor dem 01.01.1985) $17,9 \pm 9,3$ Jahre [min. 0 bis max. 38 Jahre] und für Gruppe 2 (Operation ab dem 01.01.1985) $9,2 \pm 4,3$ Jahre [min. 0 bis max. 23 Jahre].

7.9 Statistische Auswertung

Für die Abbildungen und Auswertungen der Daten wurde SPSS (SPSS, Version 22, IBM Corporation, New York, United States) verwendet. Um einen Vergleich einzelner Parameter zwischen beiden Gruppen ausmachen zu können, wurden der Whitney-U-Test, der Fischer's Exakt Test sowie das Cox-Modell benutzt. Durch Kaplan-Meier Analysen konnten die Überlebensraten sowie das progressionsfreie Überleben festgestellt werden. Das Signifikanzlevel wurde mit $p < 0,05$ angesetzt.

8. ERGEBNISSE

8.1 Gesamtergebnisse

Von insgesamt 1549 Patienten gehörten 319 der Gruppe 1 (Operation bis 01.01.1985) und 1230 der Gruppe 2 (Operation ab dem 01.01.1985) an. In Gruppe 1 sind 30,1 % (96/319) der Patienten männlich und 69,9 % (223/319) weiblich, während in Gruppe 2 26,7 % (328/1230) der Patienten männlich und 73,3 % (902/1230) weiblich sind. Das Durchschnittsalter der Patienten aus Gruppe 1 beträgt 52,2 Jahre [SD \pm 12,2] und das der Patienten aus Gruppe 2 liegt bei 59,3 Jahre [SD \pm 12,6]. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Altersverteilung zwischen beiden Gruppen (Wilcoxon Test, $p=0.07$). Allerdings sind in Gruppe 2 mehr ältere Patienten vertreten. Besonders die Zahl der Patienten in Gruppe 2 über 60, 70 und 80 Jahren nahm signifikant zu ($p<0,001$). So sind in Gruppe 1 lediglich 25 % (80/319) der Patienten über 60 Jahre. Aber in Gruppe 2 ist die Hälfte (50 %, 615/1230) der Patienten älter als 60 Jahre (siehe hierfür Abbildung 3).

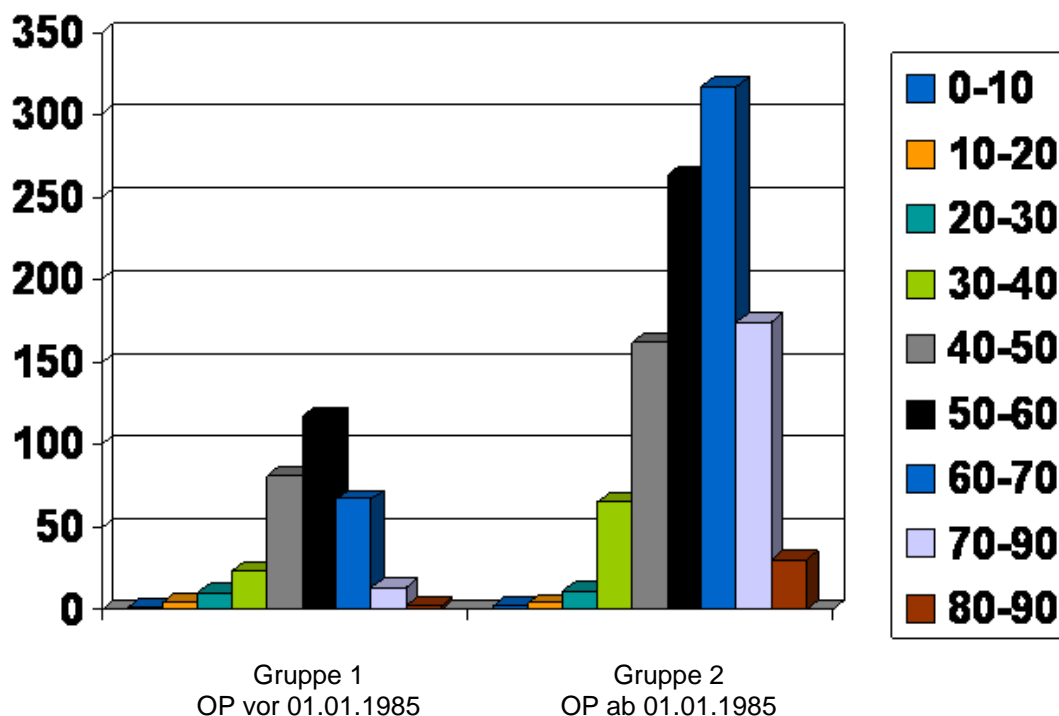


Abbildung 3: Alter der Patienten bei Diagnosestellung (Gruppe 1, OP vor 01.01.1985, $n=319$, Gruppe 2, OP ab 01.01.1985, $n=1230$).

Es zeigt sich eine signifikante Zunahme der Patienten über 60, 70 und 80 Jahren ($p>0,001$) für Gruppe 2.

8.2 Tumorlokalisation

Für Gruppe 1 gilt: 62 % (199/319) der Meningeome lagen oberflächlich, 35 % (112/319) der Meningeome waren an der Schädelbasis lokalisiert und 3 % (10/319) waren im Spinalkanal lokalisiert. In Gruppe 2 war ebenfalls die Mehrzahl der Meningeome (58 %, 715/1230) an der Oberfläche lokalisiert, 36 % (442/1230) der Meningeome lagen an der Schädelbasis und 6 % (73/1230) waren spinal lokalisiert (siehe Abbildung 4).

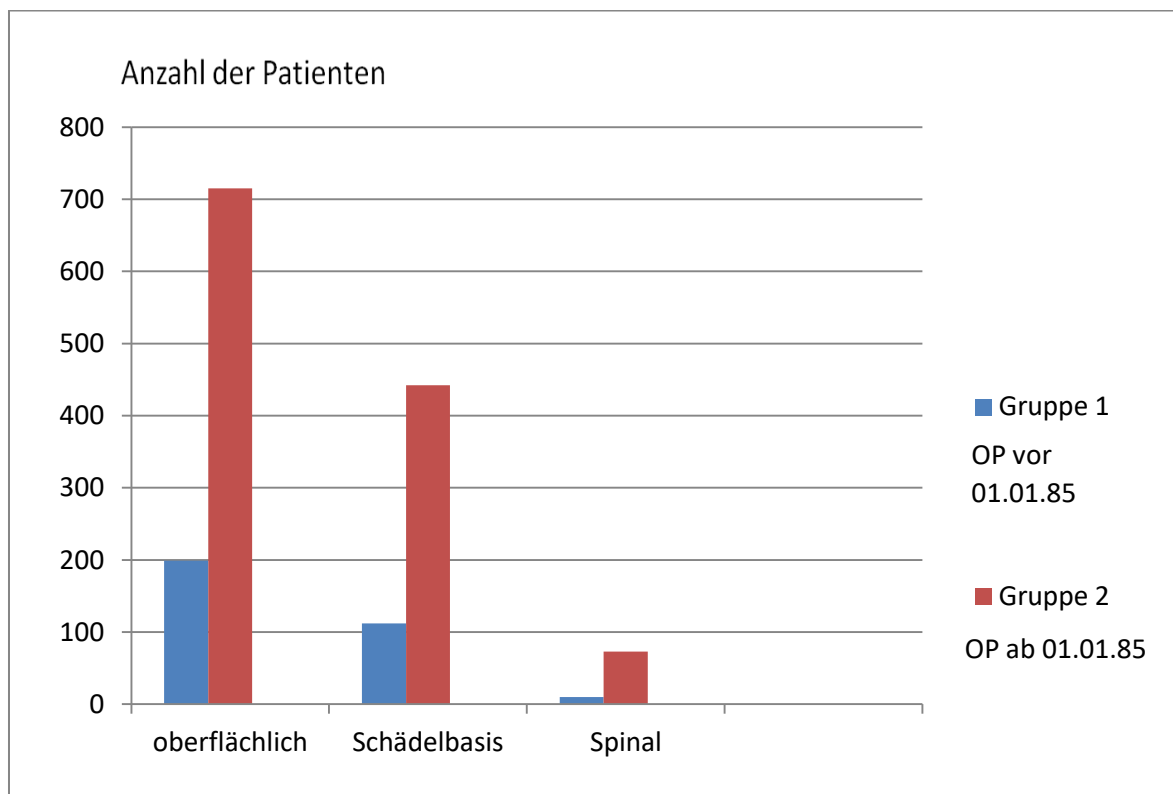


Abbildung 4: Lokalisation der Meningeome im Häufigkeitsvergleich (Gruppe 1, OP vor 01.01.1985, n=319, Gruppe 2 OP ab 01.01.1985, n=1230, N Gesamt= 1549)

Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorlokalisation beider Gruppe gefunden werden.

Oberflächliche Lage: Konvexität, parasagittale Region, Falx cerebri

Schädelbasis: Tuberculum sellae, Olfaktoriusrinne, Keilbeinflügel, petroclival, Tentorium

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Tumorlokalisation beider Patientengruppen.

8.3 Tumorresektion

Eine komplette chirurgische Tumorresektion wurde als Simpson Grad I und II definiert. In 85,5 % (94/110) der Operationen wurde dies für Gruppe 1 und in 80,6 % (641/795) der Operationen für Gruppe 2 erreicht. Eine Teilresektion, die als Simpson Grad III, IV und V beschrieben wurde, konnte in 14,5 % (16/110) der Fälle für Gruppe 1 und in 19,4 % der Fälle (154/795) für Gruppe 2 beobachtet werden (siehe Abbildung 5).

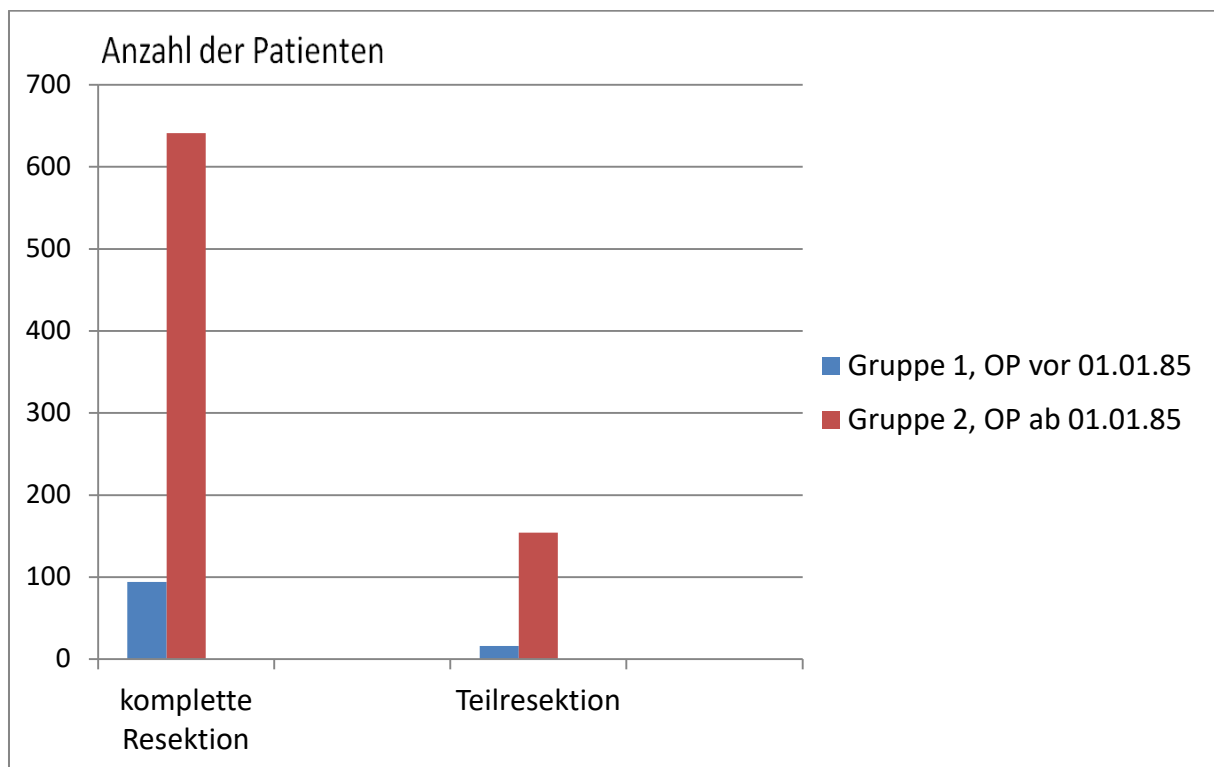


Abbildung 5: Resektion der Meningeome im Vergleich (Gruppe 1, OP vor 01.01.1985, n=110, Gruppe 2, OP ab 01.01.1985, n=795, N Gesamt=905)

Es zeigt sich eine Zunahme der Teilresektionen für Gruppe 2

8.4 Tumorhistologie

Von insgesamt 1549 Meningeomen gehörten 1102 dem WHO-Grad I, 337 dem WHO-Grad II und 26 dem WHO-Grad III an. In 84 Fällen konnte keine exakte histologische Beurteilung bezüglich der WHO-Grade getroffen werden.

Die Mehrzahl der Meningeome beider Gruppen gehörten zur Klasse WHO-Grad I: 95 % (261/275) in Gruppe 1 und 73 % (868/1190) in Gruppe 2. Für die Meningeome vom WHO-

Grad II gelten folgende Angaben: 4 % (11/275) in Gruppe 1 und 25 % (297/1190) in Gruppe 2. Mit nur 1 % (3/275) für Gruppe 1 und 2 % (25/1190) für Gruppe 2 waren die Meningeome vom WHO-Grad III jeweils am wenigsten vertreten (siehe Abbildung 6). Die Anzahl der Meningeome vom WHO-Grad II ist in der Gruppe 2 signifikant gestiegen ($p < 0,01$).

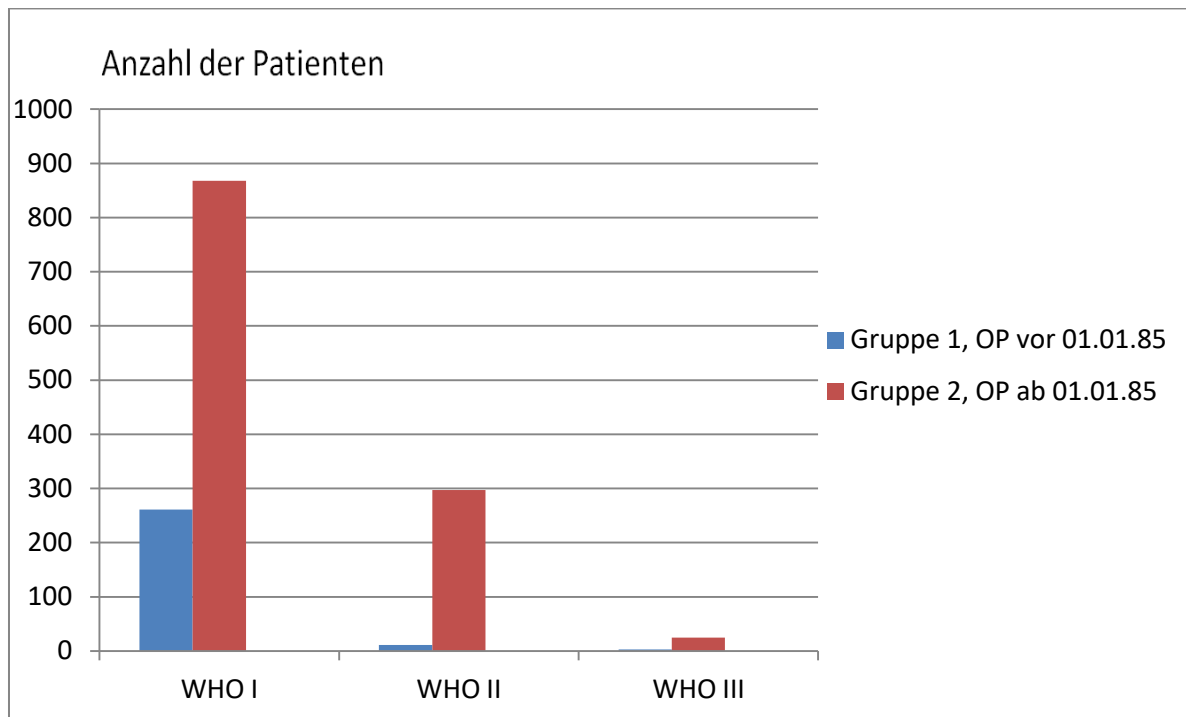


Abbildung 6: WHO-Klassifikation der Meningeome im Vergleich (Gruppe 1, OP vor 01.01.1985, n=275, Gruppe 2, OP ab 01.01.1985, n=1190, N Gesamt=1465)

Eine signifikante Zunahme der Meningeome vom WHO-Grad II konnte in Gruppe 2 beobachtet werden

8.5 Peri- und postoperative Komplikationen und Mortalität

Für die Anzahl der peri- und postoperativen Komplikationen konnte zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Während in Gruppe 1 in 17,8 % (41/230) der Operationen Komplikationen auftraten, kam es in Gruppe 2 in 18,8 % (148/787) der Operationen zu Komplikationen. Diese sind im Detail in Tabelle 3 dargestellt.

Komplikationen	<u>Gruppe 1 (n=230)</u>	<u>Gruppe 2 (n=787)</u>
	Operation vor 01.01.1985	Operation ab 01.01.1985
Nachblutungen	5.7 %*	2.9 %
Thrombosen/Lungenembolien	1.7 %	0.4%
Wundheilungsstörungen	3 %	1.1 %
Paresen	2.6 %	3.4 %
Sensorische Defizite	0 %	0.1%
Hirnnervenausfälle	0.4 %	2.8 %*
Aphasien	0.4 %	1.1 %
Krampfanfälle	0 %	0.6 %*
Hirnödeme	1.7 %	2.4 %
Hygrome	0 %	2.3 %*
Liquorfisteln	1.3 %	1.5 %
Hydrozephalus	0 %	0.9 %*
Ischämien	0 %	0.4 %*
Hypophyseninsuffizienz	0 %	0,1 %

Tabelle 3: Peri/postoperative Komplikationen (Gruppe 1, Operation vor 01.01.1985, n=230, Gruppe 2, Operation ab 01.01.1985, n=787, N Gesamt=1017)

Es zeigt sich eine signifikante Zunahme ($p < 0,001$) von Hygromen, Hydrozephalus und Ischämien in Gruppe 2, welche durch die postoperative Bildgebung erfasst werden konnten. Außerdem wurden Nachblutungen für Patienten der Gruppe 1 signifikant häufiger beschrieben.

Signifikante Unterschiede sind mit * in der Tabelle markiert

Auffallend ist hierbei, dass in Gruppe 2 signifikant mehr Komplikationen zu beobachten waren, die mittels peri- und postoperative Bildgebung gefunden werden konnten, wie beispielsweise das Hygrom, die Ischämie oder der Hydrozephalus ($p < 0,001$). Ebenfalls häufiger waren Hirnnervenausfälle als Komplikationen in Gruppe 2 zu beobachten. Dies könnte durch die gestiegene Anzahl von Schädelbasis Meningeomen bedingt sein.

Postoperative Nachblutungen wurden bei Patienten, die vor 1985 operiert wurden, signifikant häufiger beobachtet.

Als perioperative Mortalität definiert wurde das Versterben innerhalb der ersten vier Wochen nach erfolgter Operation. Diese konnte deutlich von 2,2 % (5/230) in Gruppe 1 auf 1,3 % (10/787) in Gruppe 2 gesenkt werden.

8.6 Initialsymptome

Als häufigstes Erstsymptom ist mit 28,6 % (62/217) in Gruppe 1 und mit 31,6 % (257/813) in Gruppe 2 der Kopfschmerz. Am zweithäufigsten wurde das Meningeom in beiden Gruppen jeweils in Form eines Krampfanfalls auffällig. 24,0 % (52/217) der Patienten aus Gruppe 1 und 13,9 % (113/813) der Patienten aus Gruppe 2. (Details hierzu sind in Tabelle 4 dargestellt)

Initialsymptome	Gruppe 1 (n= 217)	Gruppe 2 (n= 813)
	Operation vor dem 01.01.1985	Operation ab 01.01.1985
Kopfschmerzen, Schwindel	28,6 %	31,6 %
Hirnnervenausfälle	3,6 %	4,4 %
Visusstörungen	16,1 %	13,8 %
Krampfanfälle	24,0 %*	13,9 %
Paresen	11,1 %	7,7 %
Sensorische Defizite	2,8 %	6,3 %*
Ataxien	3,2 %	7,5 %*
Aphasien	13,8 %*	5,6 %

Tabelle 4: Initialsymptome beider Gruppen im Vergleich (Gruppe 1, OP vor 01.01.1985, n=217, Gruppe 2 OP ab 01.01.1985, n=813, N Gesamt=1030)

Es zeigte sich, dass sensorische Defizite und Ataxien bei Patienten aus Gruppe 2 und Aphasien und Krampfanfälle bei Patienten aus Gruppe 1 signifikant häufiger waren

Signifikante Unterschiede sind mit * in der Tabelle markiert

Die Studie zeigte, dass die typischen Symptome des Meningeoms auch bereits in den Siebziger Jahren (in Gruppe 1) erkannt und erfasst worden sind.

Aus obiger Tabelle kann man entnehmen, dass sensorische Defizite sowie Ataxien bei Patienten der Gruppe 2 signifikant häufiger beobachtet wurden. Wohingegen sich die Aphasie und der Krampfanfall in Gruppe 1 als Initialsymptom signifikant vermehrt gezeigt haben.

8.7 Zeitraum vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung

Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung betrug für Gruppe 1 $119,8 \pm \text{SD } 198,4$ Tage und für Gruppe 2 $102,1 \pm \text{SD } 256$ Tage. Die Standardabweichung ist trotz des großen Patientenkollektivs durch die starke Streuung der Einzelwerte sehr groß, so dass hier auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen herausgearbeitet werden konnte.

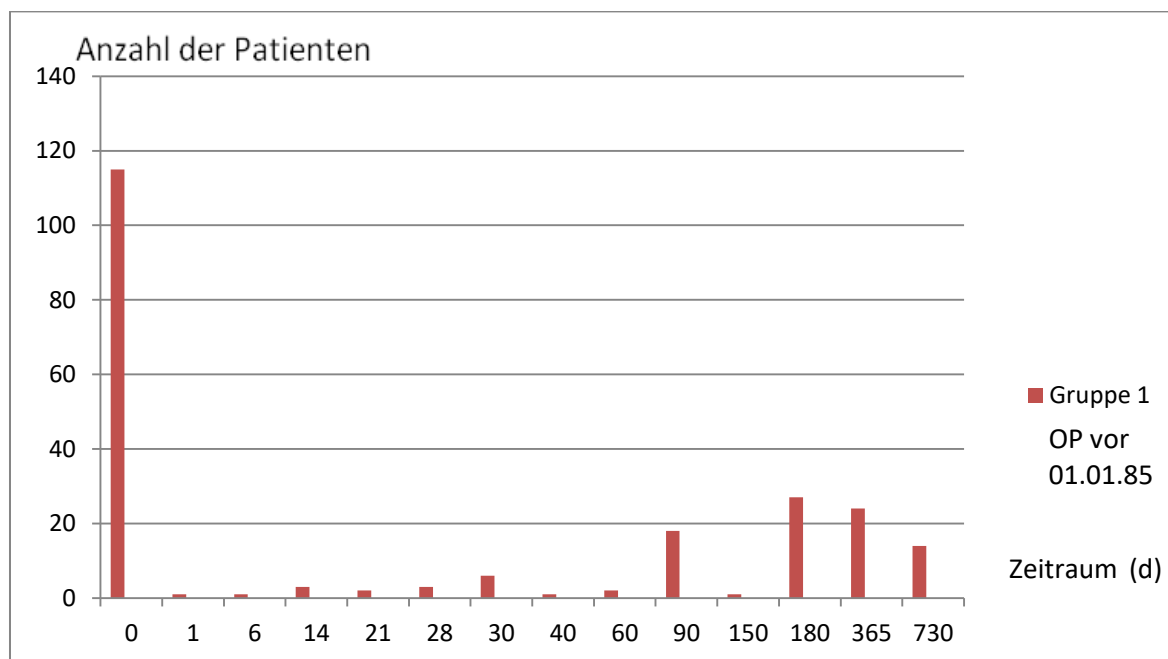


Abbildung 7: Zeitraum vom Symptom bis zur Diagnosestellung für Gruppe 1, OP vor 01.01.1985, (n=218)

Bei 52,8 % (115/218) der Patienten aus Gruppe 1 konnte bereits nach sofortigem Auftreten eines Initialsymptoms (als Beispiel hierfür: das erstmalige Auftreten eines Krampfanfalls) und veranlasster weiterführender Diagnostik die Diagnose eines Meningeoms gestellt werden (Details siehe Abbildung 7).

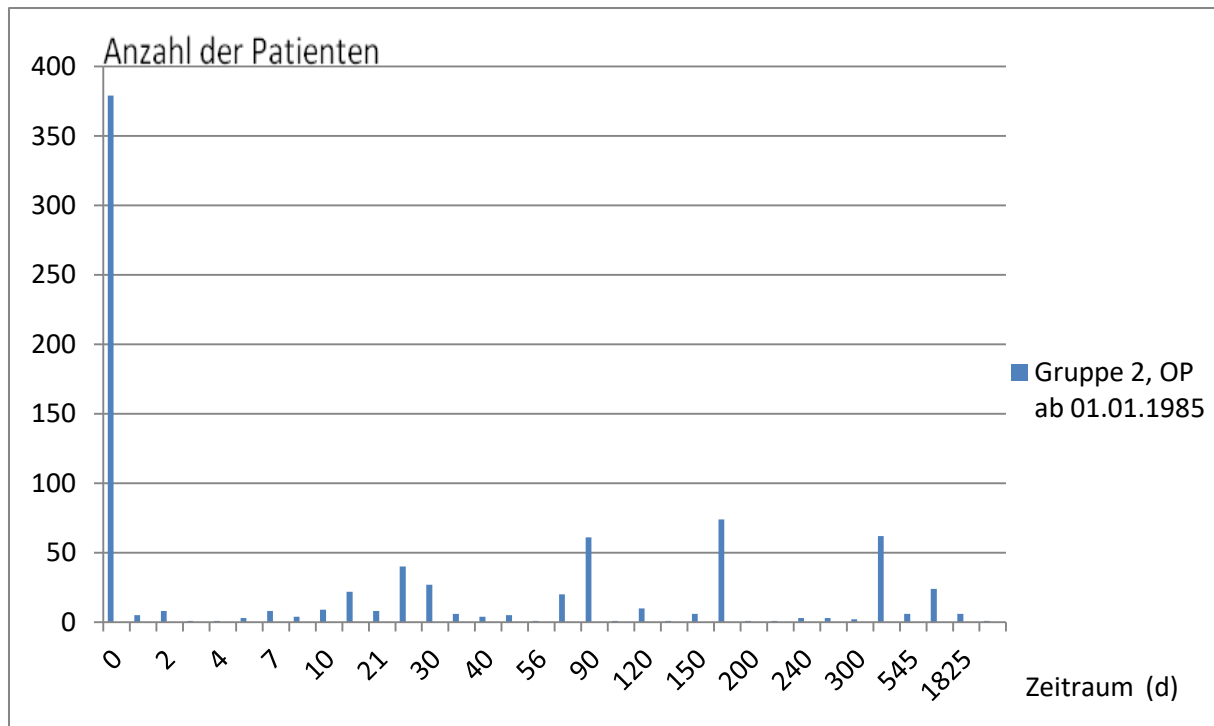


Abbildung 8 : Zeitraum vom Symptom bis zur Diagnosestellung für Gruppe 2, OP ab 01.01.1985 (n=813)

In Gruppe 2 wurde bei 46,6 % (379/813) der Patienten das Meningeom bereits nach dem erstmaligen Auftreten eines Symptoms manifest. Das bedeutet, dass der Zeitraum vom Symptom bis Diagnosestellung in diesem Beispiel null Tage betrug (siehe hierzu Abbildung 8).

Während bei 60,1 % (489/813) der Patienten aus Gruppe 2 innerhalb von vier Wochen ein Meningeom diagnostiziert wurde, betrug der prozentuale Anteil für die Patienten aus Gruppe 1 für die gleichen Bedingungen nur 56,4 % (123/218). Trotz dieser Erkenntnis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden.

8.8 Rezidive

Bei 165 Patienten aus dieser Studie wurde ein Rezidiv beobachtet (Gruppe 1: 66 Rezidive (n=319), Gruppe 2: 99 Rezidive (n=1230)), dies ergibt eine Gesamtrezidivrate von 10 %. Des Weiteren kann von einer signifikanten Rezidivreduktion von 21 % (66/319) in Gruppe 1 auf 8 % (99/1230) in Gruppe 2 berichtet werden.

0,7 % (9/1230) der Patienten aus Gruppe 2 erhielten eine postoperative Strahlentherapie nach Auftreten des Rezidivs.

8.9 Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben

Mittels Kaplan-Meier-Analysen wurde das Gesamtüberleben der beiden Meningeompatientengruppen über den Verlauf ermittelt. Das Gesamtüberleben ist für beide Gruppen identisch innerhalb der ersten 20 Jahre nach erfolgter Operation (siehe Abbildung 9). Das mediane Überleben für Gruppe 1 beträgt hierbei 25 Jahre. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve für Gruppe 1 entspräche im weiteren Verlauf dem krankheitsunabhängigen Versterben dieser Patienten. Erwartungsgemäß kann man daraus schlussfolgern, dass der Zeitpunkt des Versterbens bei Meningeompatienten im Allgemeinen nicht mit der Tumoridentität selbst in Zusammenhang zu bringen ist. Dies wurde bereits vor vielen Jahren von namhaften Neurochirurgen ebenfalls so postuliert: „Manche sterben mit einem Meningeome, andere an einem Meningeom.“¹

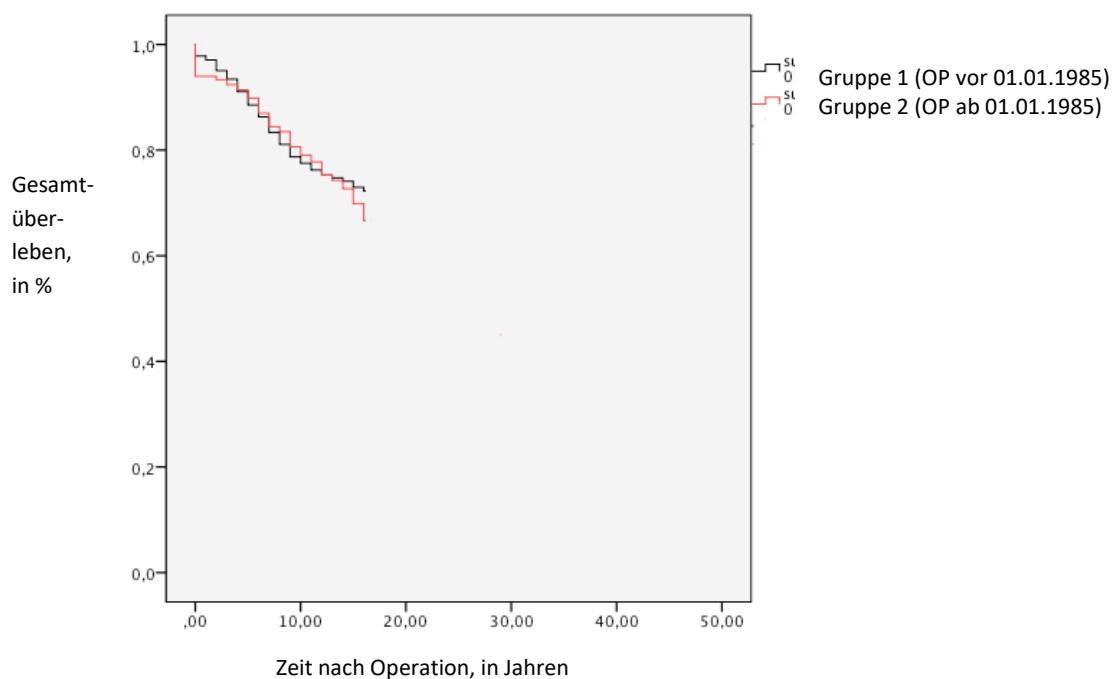


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve Nummer: Langzeitüberleben (Gruppe 1, OP vor 01.01.1985, n=319, Gruppe 2, OP ab 01.01.1985, n=1230, N Gesamt=1549)

Das Gesamtüberleben blieb für beide Gruppen unverändert, eine statistisch relevante Signifikanz wurde nicht deutlich.

Das rezidivfreie Überleben wurde ebenfalls mittels Kaplan-Meier-Analysen bestimmt. Dabei wurden nur Patienten in der statistischen Berechnung berücksichtigt, bei denen im weiteren Follow-Up (bei Gruppe 2 direkt postoperativ, bzw. bei Gruppe 1 nachdem das CCT und MRT eingeführt wurde) eine postoperative Bildgebung zur Resektionskontrolle vorhanden ist und

so die subjektive Einschätzungen des Operators bzgl. Simpson Grad oder Resektion mithilfe einer Bildgebung abgeglichen und gegebenenfalls verifiziert werden konnten (n=905).

In der unten dargestellten Kaplan-Meier-Kurve zeigt sich ein hochsignifikantes ($p < 0,00001$) Ergebnis: Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen dem rezidivfreien Überleben beider Gruppen (Details siehe Abbildung 10).

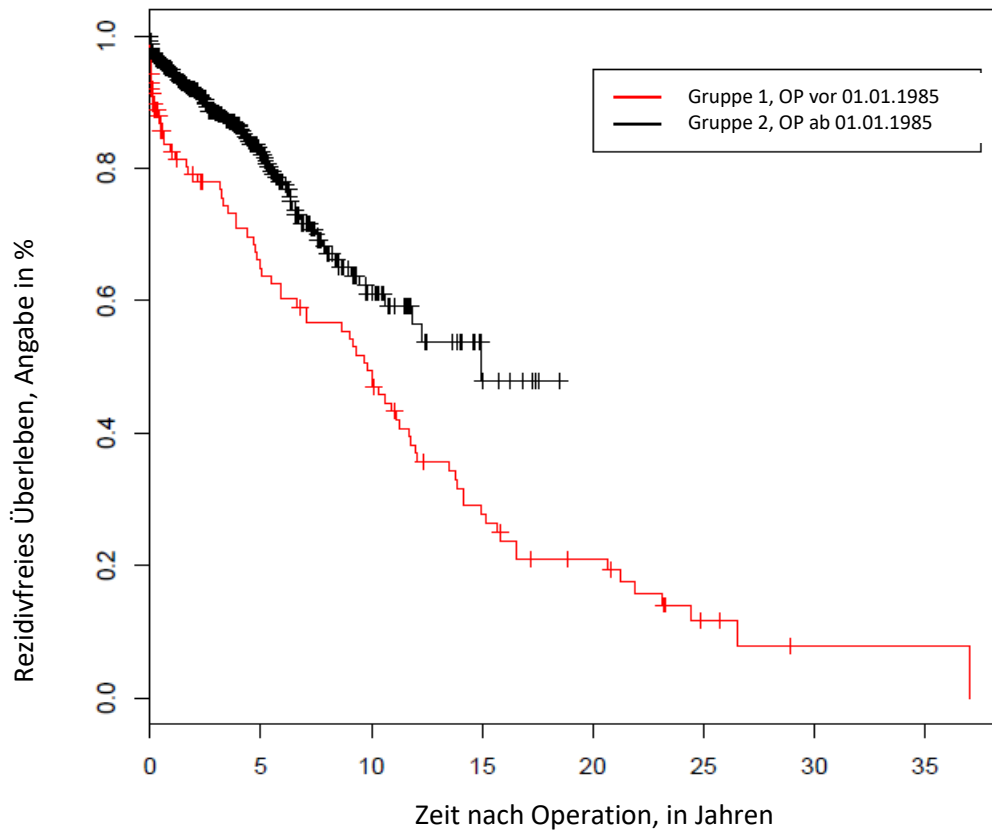


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Rezidivfreies Überleben (n=905)
Für Patienten der Gruppe 1 ist signifikant häufiger ein Rezidiv zu erwarten ($p < 0,00001$)

9. DISKUSSION

Seit Harvey Cushing im Jahre 1922 den Begriff „Meningeom“ prägte, konnten bemerkenswerte Fortschritte in der operative Therapie, in der histologischen Klassifikation sowie in der Erforschung der genetischen und molekularbiologischen Komponente dieser Tumoridentität gemacht werden^{16,17}.

Die Intention der vorliegenden Studie war es, besonders die technischen Fortschritte auf die Langzeitprognose der Meningeome zu analysieren und zu bewerten: der Schwerpunkt wurde hierbei auf die Einführung der Schnittbilddiagnostik in die perioperative Behandlung sowie in die neuen operativen Techniken gelegt. Es gibt aktuell keine vergleichbaren Langzeitergebnisse von Meningeompatienten in der Literatur, die den klinischen Verlauf der letzten Jahrzehnte abbilden. Besonders die Auswirkung der heutzutage verfügbaren Bildgebung (die Computertomographie und die Kernspintomographie) auf die Langzeitprognose und auf das rezidivfreie Überleben der Meningeome wurde trotz bemerkenswerter technischer Fortschritte bisher in Studien noch zu wenig untersucht und ist in der Literatur noch nicht ausreichend beleuchtet. Meine Studie macht sich aus diesem Grund zum Hauptziel, die Frage zu klären, ob der diagnostische Wandel der letzten Jahrzehnte (siehe hierzu Abbildung 11) – allen voran die Einführung der Computertomographie – sowie die Etablierung neuester chirurgischer Therapiemaßnahmen Auswirkungen auf die peri- und postoperative Mortalität, die Gesamtmortalität und die Langzeitprognose der Meningeompatienten hat.

1972 (Mikroskop) 1985 (CT) 1988 (MRT) 1997 (Neuronavigation)



Abbildung 11: Zeitstrahl zur Einführung der technischen Verfahren am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg

Die vorliegende Studie zeigt die Ergebnisse von 1549 Meningeompatienten, die zwischen 1968 und 2011 in der Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Homburg an einem Meningeom operiert worden sind. Dies ist das aktuell größte Patientenkollektiv, das in der Literatur beschrieben ist.

Aufgrund des meist sehr langsamen Tumorwachstums der Meningeome werden Analysen über die Langzeitprognose, welche neben den Beobachtungen über das Überleben auch die Rezidivneigung erfassen sollen, deutlich erschwert. Meistens ist diese Analyse unmöglich, da die Patienten im Follow-up verloren gehen. Diese Bedingung konnte in dieser Studie erfüllt werden, da die Patienten, die in dieser retrospektiven Studie eingeschlossen wurden, bis zu 38 Jahre in regelmäßigen Abständen untersucht und eventuelle Rezidive neurochirurgisch behandelt und dokumentiert werden konnten. Dadurch konnte neben einer Aussage über perioperative Morbidität und Mortalität auch eine Feststellung über die Rezidivneigung im Vergleich beider Gruppen getroffen werden.

Durch die Einführung der Computertomographie und der Kernspintomographie am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg (1985 bzw. 1988) wird eine im Vergleich zum konventionellen Röntgenbild oder Angiographie radiologisch deutlich verbesserte diagnostischen Methode zum Auffinden von intrazerebralen und spinalen Tumoren ausfindig gemacht²¹. Gleichzeitig lassen sich frühe postoperative Kontrollen durchführen, die zum einen Komplikationen, wie beispielsweise Einblutungen, Hygrome etc. früher erkennen und kontrollieren lassen. Zum anderen können dadurch bessere Kontrollen über die chirurgische Radikalität erreicht werden, sodass Patienten mit Resttumor gegebenenfalls weiterbehandelt werden können.

Heutzutage sind die Computertomographie wie auch die Kernspintomographie beinahe allgegenwärtig verfügbar und einsetzbar²⁰. Durch den gestiegenen Gebrauch der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie seit deren Einführung können kleinere und asymptomatische Meningeome entdeckt werden. Meist geschieht dies im Rahmen einer weiterführenden Diagnostik zur Ursachenabklärung einer anderen Erkrankung, die dann zu der Diagnose eines Meningeoms als Zufallsbefund führt. Drummond et al. detektierte in einer Studie, dass es dadurch zu einem häufigeren Auftreten von deutlich kleineren Meningeomen kommt²⁰. Der Effekt, dass Meningeome häufiger gefunden werden, liegt zum einen an der stets besser werdenden Kernspintomographie aber auch in dem damit verbundenen flächendeckenden Screening, in dem auch deutlich ältere Meningeompatienten erfasst werden können. Dies bestätigt auch Papo in seiner Studie, in der über eine signifikante Zunahme der Prävalenz intrakranieller Meningeome bei Patienten über siebenzig Jahren seit Einführung und Gebrauch der Computertomographie berichtet wird⁵¹.

Dass das Auffinden von kleineren Meningeomen (< 4,5 cm im Durchmesser) mit einer signifikant verbesserten und verlängerten Überlebenszeit assoziiert ist, konnte Chan et. al in einer Studie aufzeigen¹¹. Dieses Ergebnis konnte in dieser Studie durch das signifikant häufigere Auftreten von Krampfanfällen für Patienten der Gruppe 1 als initiale Symptomatik ebenfalls beobachtet werden. Dies lässt sich wie folgt erklären: die Tumorausdehnung der Meningeome konnte ohne die heute ubiquitär vorhandene Computertomographie und Kernspintomographie gewaltige Dimensionen annehmen, bis das Meningeom in Form eines Krampfanfalls klinisch manifest wurde. Da die Tumore länger nicht erkannt wurden, hatten sie im Vergleich zu heute deutlich mehr Zeit, an Größe zu gewinnen. Auch durch die größere Tumormasse ist das häufigere Auftreten von Paresen in Gruppe 1 erklärbar. Erstaunlicherweise konnte in dieser Studie aufgezeigt werden, dass heutzutage die Ataxie signifikant häufiger aufgetreten ist, die Gründe hierzu bleiben allerdings unklar.

Ein ebenfalls positiver Effekt, der durch die Computer- und Kernspintomographie erzielt werden konnte, ist das frühzeitige Detektieren von Rezidiven. So dauerte es im Durchschnitt vor der Einführung dieser radiologischen Instrumente 5,7 Jahre, während die Zeitspanne aktuell durch die erweiterten bildgebenden Verfahren auf 2,9 Jahren verkürzt werden kann. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ($p < 0,01$)¹¹.

Weitere Vorteile, die sich durch Einführung und Gebrauch der Computertomographie und der Kernspintomographie für den Meningeompatienten ergeben, sind im Folgenden aufgeführt: Mit den Erweiterungen in der bildgebenden Diagnostik kommt es neben der besseren Planbarkeit der Operationsstrategie auch zu einer objektiveren Kontrolle des Operationsverlaufs und -ergebnisses. Dies resultiert in der exakteren Beurteilbarkeit des erfolgten Resektionsausmaßes des Meningeoms. Auch wenn die Anzahl der teilresezierten Meningeome nach 1985 in meiner Studie gestiegen war, muss die Aussage wie folgt korrigiert werden: Das Ausmaß der Tumoresektion und den damit verbundenen Simpson-Grad des Meningeoms kann durch die postoperativ angefertigte Magnetresonanztomographie objektiviert werden. In Gruppe 1 dagegen wurde nur anhand des Operationsberichtes zwischen Teil- und Totalresektion des Meningeoms unterschieden, eine objektivierbare Kontrolle wie die Bildgebung blieb primär aus.

Ein weiterer Aspekt, der durch die neueren bildgebenden Verfahren demaskiert wurde, ist, dass in dieser Studie im Patientenkollektiv der Gruppe 2 häufiger Komplikationen beobachtet wurden, die nur mittels peri- und oder postoperativer Bildgebung gefunden werden

konnten. Dies waren zum Beispiel Komplikationen wie Ischämien, Hygrome oder Hydrozephalus. Ein ebenfalls zu erwähnender Aspekt bezüglich postoperativer Komplikationen meiner Ergebnisse ist das signifikante Auftreten von postoperativen Nachblutungen für Patienten vor 1985, die einen Folgeeingriff mit Hämatomevakuuation nach sich zogen. Durch minimalinvasivere Techniken und einer gegebenenfalls verbesserten Blutstillung konnte die Nachblutungsrate bei Meningeome heutzutage gesenkt werden¹¹. Es ist davon auszugehen, dass die Nachblutungsrate noch eindrücklicher, als an den Zahlen zu sehen ist, reduziert werden konnte. Denn alle Patienten mit postoperativen Nachblutungen, die vor 1985 asymptomatisch geblieben sind, wurden aufgrund der noch nicht verfügbaren bildgebenden Kontrolle (CCT/MRT) nicht erfasst.

Durch die bereits erwähnten unterschiedlichen topographischen Zugangswege und durch die Möglichkeit einer minimal-invasiven Tumorresektion profitiert der Meningeompatient maßgeblich von dieser technischen Entwicklung. Die Vorteile liegen neben einem kürzeren Krankenhausaufenthalt, gesunkenen postoperativen Schmerzen, einem insgesamt lebensqualitätsoptimierenden Ergebnis auch in einer geringeren Irritation des Gehirns und dessen gesunden Areale begründet¹⁸.

Dank technischer Neuerungen wie der Computer- und Kernspintomographie ergibt sich heute eine frühere Diagnosestellung des Tumors, welcher, wie in dieser Studie gezeigt werden konnten, oftmals als Zufallsdiagnose imponiert. Außerdem konnte aufgezeigt werden, dass die Anzahl der sofort diagnostizierten Meningeome heutzutage im Vergleich zur Gruppe 1 gestiegen ist. Obwohl all diese Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich für beide Gruppen waren, konnte eine Verkürzung des Zeitraums vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung von durchschnittlichen 19 Tagen für Gruppe 2 beobachtet und nachwiesen werden.

Eine weitere interessante Erkenntnis der vorliegenden Studie, die ebenfalls in einer Forschungsarbeit von Pearson et al. so beschrieben wurde, ist die signifikante Zunahme der atypischen Meningeome WHO-Grad II seit 1985⁵². Hierbei ist zu beachten, dass zur besseren Unterscheidung zwischen einem Meningeom WHO-Grad I und WHO-Grad II der Aktivitätsnachweis der Alkalischen Phosphatase heutzutage verwendet werden kann. Dieses Gewebeunspezifische Enzym kann mittels einer in-situ-Hybridisierung durch den Neuropathologen nachgewiesen werden. Ein Funktionsverlust des Enzyms ist bei den intermediären und anaplastischen Meningeomen typisch. Daher könnte die signifikante Zunahme der Meningeome vom WHO-Grad II seit 1985 auch durch die Einführung der Alkalischen Phosphatase als stan-

dardmäßige histochemische Differenzierungsmethode Anfang der 90er Jahre erklärt werden^{36, 49}.

Dennoch unterliegt die histopathologische Zuteilung der atypischen Meningeome (WHO-Grad II) bis heute der subjektiven Einschätzung des Neuropathologen. In aktuell durchgeführten prospektiven Studien wird deshalb eine Referenzpathologie verlangt, die in dieser Studie, da sie retrospektiv ist, nicht vorhanden sein kann. Daher können subjektive Einschätzungen der entsprechenden Neuropathologen nicht ausgeschlossen sein. Deshalb kommt die hier vorliegende Studie zu dem Ergebnis, dass im Homburger Patientenkollektiv das Auftreten von Meningeomen vom WHO-Grad II (atypische Meningeome) in den letzten 15 Jahren gegenüber dem internationalen Vergleich leicht erhöht ist.

Dies verdeutlicht, dass eine exaktere Unterscheidung zwischen benignen und atypischen Meningeomen anhand von objektivierbaren histopathologischen, molekularbiologischen und genetischen Charakteristika in Zukunft wichtig sein wird. Durch diese eindeutig zu erkennbaren Charakteristika soll die Unterscheidung bezüglich der Klassifikation des Meningeoms innerhalb der WHO Stufen für den Neuropathologen einfacher und schneller möglich gemacht werden.

Das Gesamtüberleben der Meningeompatienten blieb während der letzten vierzig Jahre erwartungsgemäß unverändert. Dies bedeutet, dass nicht das Meningeom selbst, sondern in fast allen Fällen Begleiterkrankungen zum Tode führen. Nur in einer sehr geringen und vernachlässigbaren Anzahl von Patienten kommt es zum Tode im Zusammenhang mit dem Meningeom als Grunderkrankung. In diesem Fall ist durch operative Komplikationen und ungünstige postoperative Verläufe oder durch Tumorprogress mit schweren neurologischen Defiziten auszugehen. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Analyse dieser Studie zeigt für beide Gruppen einen identischen Verlauf, der auch dem krankheitsunabhängigen Sterbeprozess der Patienten entspricht. Al-Mefty hatte in seinem Buch bereits in den späten 1980er Jahren entsprechend postuliert: „Manche Menschen sterben mit, Andere an einem Meningeom“¹. Dies impliziert, dass das Meningeom ein typischer Tumor der mittleren bis hohen Lebensdekade ist und wirft daher die Frage auf, inwieweit das Alter eines Meningeompatienten Einfluss auf die Prognose hat. Diese Fragestellung wird in der Literatur bereits ausführlich diskutiert. Eine Studie von Kim et al. kommt zu dem Ergebnis, dass das Alter des Patienten bei Diagnose des Meningeoms ein prognostisch bedeutsamer Faktor ist, denn es zeigt eine signifikante Korrelation mit einem verkürzten rezidivfreien Überleben³⁶.

In dieser Studie wurde deutlich, dass eine neurochirurgische Intervention bei Meningeomen aller Altersgruppen gerechtfertigt sein kann und die bestmögliche Therapie für diese Patienten darstellt. Denn wie gezeigt werden konnte, kam es seit 1985 zu einer signifikanten Zunahme der über sechzigjährigen Meningeompatienten, deren Prognose sich durch einen operativen Eingriff nicht verschlechterte. Die operative Mortalität wurde sogar gesenkt. Dies bedeutet, dass dieses Patientenkollektiv von einer chirurgischen Resektion des Meningeoms profitiert. Die Möglichkeiten der modernen Neurochirurgie können für diese Patienten nach individueller Operationsplanung voll ausgeschöpft werden. Durch Verbesserung der Diagnostik, Anästhesie- und intensivmedizinische Nachbetreuung verbessert sich auch für dieses Patientenkollektiv das Outcome. Eine Studie von Roser et al. verdeutlicht diesen Aspekt durch eine retrospektive Studie, die das postoperative Ergebnis von Schädelbasismeningeomen zwischen jüngeren und älteren Patienten (>70 Jahre) vergleicht: Sie zeigten auf, dass Meningeome, die an der Schädelbasis lokalisiert sind und neurochirurgisch eine Herausforderung darstellen, mit einem äußerst zufriedenstellenden Ergebnis für über siebzigjährige Patienten reseziert werden können. Das Alter stellt somit keine Kontraindikation zur neurochirurgischen Intervention dar⁶⁶.

Ein weiterer Faktor, der das Gesamtüberleben beeinflusst, ist die peri-und postoperative Mortalität: Diese konnte in dieser Studie in Gruppe 2 auf 1,2 % gesenkt werden (Vergleich: Gruppe 1, 2,2%). Dies korreliert mit ebenfalls in der Literatur angegebenen Mortalitätsraten: In einer Studie von Turgut et al. wurde die Mortalitätsrate ebenfalls mit dem Einfluss der Computertomographie in Verbindung gebracht. Die Gesamtmortalitätsrate beträgt 4 %, diese nahm jedoch seit der Einführung der Computertomographie als radiologisches Instrument stetig ab. Während sie vor der Einführung bei 9 % lag, konnte sie nach der Einführung auf 3 % gesenkt werden. Weitere drei Jahre nach der Einführung lag die Mortalitätsrate bei nur noch 1%, was ebenfalls den Daten dieser Studie entspricht⁶⁹.

Wie aus den Ergebnissen dieser Studie zu entnehmen ist, konnte aufgezeigt werden, dass das rezidivfreie Überleben in den letzten 20 Jahren deutlich länger geworden ist. Im Vergleich zu der ersten Gruppe konnte eine signifikante Rezidivreduktion von 21 % auf 8 % festgestellt werden konnte. Dies wurde auch in einer Studie von Chan et al. nach vollständiger Tumorsektion bestätigt¹¹. Bei den initial parallel verlaufenden Graphen beider Gruppen in der Kaplan-Meier Kurve über das rezidivfreie Überleben (Abbildung 10) ist davon auszugehen, dass in Gruppe 1 eine Totalresektion im Operationsbericht beschrieben wurde. Tatsäch-

lich zeigte sich jedoch ein Tumorrest und kein Rezidiv, was jedoch aufgrund der nicht verfügbaren Bildgebung nicht verifiziert werden konnte. Dies könnte erklären, wieso beide Gruppen später wieder parallel verlaufen in der Kaplan-Meyer-Analyse.

Neben den bereits erwähnten Aspekten wie das Alter, der psychosoziale Habitus, das Vorliegen von weiteren Komorbiditäten, der allgemeine Gesundheitszustand des Meningeompatienten und vor Allem das Ausmaß der chirurgischen Resektion bestimmen auch histopathologische, genetische und molekularbiologische Charakteristika des Meningeoms die Prognose⁶⁹. Davon ausgehend konnten Kim et al. in einer Studie zeigen, dass dieser Aspekt allein nicht ausreichend ist und von histopathologischen, genetischen und histochemischen Charakteristika des Meningeoms ergänzt werden muss und von diesen ebenfalls abhängig ist. So werden neben der Anaplasie des Meningeoms (WHO Grad III), einem mitotischen Index $> 20/10$ Feldern, einer Teilresektion des Tumors sowie dem Verlust des kurzen Arms von Chromosom 1 (1p-) ein Ki-67-Labeling Index (LI) $> 12\%$ als prognostisch ungünstig bewertet^{34,35}. Ebenfalls mit einbezogen werden muss der genetische Progressionsscore (GPS), der im Zusammenschluss mit histologischen Aspekten eine Einschätzung zur Langzeitprognose des Meningeompatienten treffen kann³³. Mit diesem Score wird die Rezidivneigung des Meningeoms erfasst. Denn diese hängt sehr stark von der genetischen Konstitution des Tumors ab. So ist eine Deletion 1-p mit einer signifikant verkürzten rezidivfreien Progression assoziiert^{33,34,36}.

Die beschriebenen Ergebnisse machen deutlich, dass insbesondere auf Hochrisikomeningeompatienten ein spezielles Augenmerk gelegt werden muss in Form engmaschiger Verlaufskontrollen in neurochirurgischen Ambulanzen mit MRT-Bildgebung. Ketter und Kollegen entwarfen diesbezüglich ein Nachsorgeschema³⁴: Patienten werden abhängig ihrer zytogenetischen Gruppe und dem WHO-Grad des Meningeoms in Niedrigrisiko- und Hochrisikogruppen eingeteilt. Allen gemeinsam ist eine MRT-Bildgebung nach drei Monaten postoperativ. Engmaschigere Verlaufskontrollen (im halbjährlichen Abstand) werden für Patienten mit einem Meningeom vom WHO Grad II oder III, mit einem Simpson Grad 3,4 oder 5 (als Zeichen einer inkompletten Meningeomresektion) und einem erhöhten zytogenetischen Risikoprofil empfohlen^{34,35}.

Neben neuen molekularbiologischer Untersuchungen ist ein weiterer wichtiger Aspekt die Entwicklung neuer chirurgischer Instrumente und Operationstechniken und damit auch die Entwicklung neuer Operationsstrategien, um die Totalresektion eines Meningeom in noch

mehr Fällen realisieren zu können. Denn das Ausmaß der chirurgischen Tumorresektion bleibt weiterhin der wichtigste prognostische Faktor, der maßgeblich die Rezidivrate und die Lebensqualität der Meningeompatienten beeinflusst.

10. LITERATURVERZEICHNIS

1. Al-Mefty O (1991)
Meningiomas, Raven press New York
2. Bailey,P.(1951)
Die Hirngeschwülste 2. Auflage, Stuttgart, F. Enke
3. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM (1987)
Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas.
Neurosurgery 20(4):525-8
4. Bir SC, Maiti TK, Bollam P, Nanda A (2015)
Felix Platter and a historical perspective of the meningioma
Clin Neurol Neurosurg. 2015 Jul;134:75-8. doi: 10.1016/j.clineuro.2015.02.018. Epub
2015 Apr 17.
5. Black PM, Liszczak T, Kornblith PL (1979)
Ultrastructural and electrophysiological features of meningioma whorls in tissue culture.
Acta Neuropathol 12;46(1-2):33-8
6. Black PM (1993)
Meningiomas
Neurosurgery 32(4):643-57
7. Black PM (1997)
Hormones, radiosurgery and virtual reality: new aspects of meningioma management.
Can J Neurol Sci 24:302–306

8. Brihaye J, Brihaye-van Geertruyden M (1988)
Management and surgical outcome of suprasellar meningiomas.
Acta Neurochir Suppl 42:124-9
9. Carella RJ, Ransohoff J, Newall J (1982)
Role of radiation therapy in the management of meningioma.
Neurosurgery 10(3):332-9
10. Chan RC, Thompson GB (1984)
Intracranial meningiomas in childhood.
Surg Neurol 21(4):319-22
11. Chan RC, Thompson GB (1984)
Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas.
A retrospective study in 257 cases.
J Neurosurg 60(1):52-60
12. Clark WC, Theofilos CS, Fleming JC (1989)
Primary optic nerve sheath meningiomas. Report of nine cases.
J Neurosurg 70(1):37-40
13. Claus EB, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M, Black PM (2005)
Epidemiology of intracranial meningioma.
Neurosurgery 57(6):1088-95
14. Commins DL, Atkinson RD, Burnett ME (2007)
Review of meningioma histopathology.
Neurosurg Focus 23(4):E3

15. Crouse SK, Berg BO (1972)
Intracranial meningiomas in childhood and adolescence.
Neurology 22(2):135-41
16. Cushing H (1922)
The meningiomas (dural endotheliomas): their source and favoured seats of origin.
Brain 45:282–316
17. Cushing H, Eisenhardt L (1938)
Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history and surgical end results. Springfield, Charles C.Thomas
18. de Divitiis E, de Divitiis O, Elefante A (2014)
Supraorbital craniotomy: pro and cons of endoscopic assistance.
World Neurosurg 82(1-2):e93-6
19. Domingues PH, Sousa P, Otero Á, Gonçalves JM, Ruiz L, de Oliveira C et al. (2014)
Proposal for a new risk stratification classification for meningioma based on patient age, WHO tumor grade, size, localization, and karyotype.
Neuro Oncol 16(5):735-47
20. Drummond KJ, Zhu JJ, Black PM (2004)
Meningiomas: updating basic science, management, and outcome.
Neurologist 10(3):113-30
21. Engelhard HH (2001)
Progress in the diagnosis and treatment of patients with meningiomas: Part i: diagnostic imaging, preoperative embolization
Neuro-oncology review

22. Erdinçler P, Lena G, Sarioğlu AC, Kuday C, Choux M (1998)
Intracranial meningiomas in children: review of 29 cases.
Surg Neurol 49(2):136-40
23. Gassel MM, Davies H (1961)
Meningiomas in the lateral ventricles.
Brain 84:605-27
24. Giuffrè R (2015)
Successful radical removal of an intracranial meningioma in 1835 by Professor
Pecchioli of Siena
Neurosurg. 1984 Jan;60(1):47-51
25. Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH (1990)
The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas: the Royal
Marsden Hospital experience with 186 patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1990 Apr;18(4):755-61
26. Higer HP, Pedrosa P, Schuth M (1989)
MR imaging of cerebral tumors: state of the art and work in progress.
Neurosurg Rev 12(2):91-106
27. Hope JK, Armstrong DA, Babyn PS, Humphreys RR, Harwood-Nash DC, Chuang SH et
al. (1992)
Primary meningeal tumors in children: correlation of clinical and CT findings with his-
tologic type and prognosis.
AJNR Am J Neuroradiol 13(5):1353-64

28. Jadid KD, Feychting M, Höjjer J, Hylin S, Kihlström L, Mathiesen T (2015)
Long-term follow-up of incidentally discovered meningiomas
Acta Neurochir (Wien). 2015 Feb;157(2):225-30
29. Jääskeläinen J, Haltia M, Servo A (1986)
Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome.
Surg Neurol 25(3):233-42
30. Kalkanis SN, Carroll RS, Zhang J, Zamani AA, Black PM (1996)
Correlation of vascular endothelial growth factor messenger RNA expression with peritumoral vasogenic cerebral edema in meningiomas.
J Neurosurg 85(6):1095-101
31. Kelly DL Jr., Britton BH, Branch CL Jr. (1988)
Cooperative neuro-otologic management of acoustic neuromas and other cerebellopontine angle tumors
South Med J 81(5):557-61
32. Kepes, J (1961)
Observations on the formation of psammoma bodies and pseudopsammoma bodies in meningiomas
J. Neuropathol. Exp. Neurol. 20, 255--262
33. Ketter R, Henn W, Niedermayer I, Steilen-Gimbel H, König J, Zang KD et al. (2001)
Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases.
J Neurosurg 95(4):601-7
34. Ketter R, Urbschat S, Henn W, Feiden W, Beerenwinkel N, Lengauer T et al. (2007)
Application of oncogenetic trees mixtures as a biostatistical model of the clonal cytogenetic evolution of meningiomas.
Int J Cancer 1;121(7):1473-80

35. Ketter R, Rahnenführer J, Henn W, Kim YJ, Feiden W, Steudel WI et al. (2008)
Correspondence of tumor localization with tumor recurrence and cytogenetic progression in meningiomas.
Neurosurgery 62(1):61-9
36. Kim YJ, Ketter R, Henn W, Zang KD, Steudel WI, Feiden W (2006)
Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters.
Virchows Arch 449(5):529-38
37. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC et al. (2002)
The WHO classification of tumors of the nervous system.
J Neuropathol Exp Neurol 61(3):215-25; discussion 226-9
38. Klinger DR, Flores BC, Lewis JJ, Barnett SL (2013)
The treatment of cavernous sinus meningiomas: evolution of a modern approach.
Neurosurg Focus 35(6):E8
39. Kotecha RS, Junckerstorff RC, Lee S, Cole CH, Gottardo NG (2011)
Pediatric meningioma: current approaches and future direction.
J Neurooncol 104(1):1-10
40. Kunkle EC, Ray BS, Wolff HG (1942)
Studies on Headache: The Mechanisms and Significance of the Headache Associated with Brain Tumor.
Bull N Y Acad Med 18(6):400-22
41. Linsler S, Kraemer D, Driess C, Oertel J, Kammers K, Rahnenführer J et al. (2014)
Molecular biological determinations of meningioma progression and recurrence.
PLoS One 10;9(4):e94987

42. Longstreth WT Jr, Dennis LK, McGuire VM, Drangsholt MT, Koepsell TD (1993)
Epidemiology of intracranial meningioma.
Cancer 1;72(3):639-48
43. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A et al. (2007)
The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system.
Acta Neuropathol pp. 97–109
44. Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A et al. (2014)
International society of neuropathology-haarlem consensus guidelines for nervous
system tumor classification and grading.
Brain Pathol 24(5):429-35
45. Louis DN, Arie P, Reifenberger G., Andreas von Deimling, Figarella- Branger, Webs-
ter K. Cavenee, Ohgaki H. et al (2016)
The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous
System: a summary . Acta Neuropathologica June 2016, Volume 131, Issue 6, pp 803–
820)
46. Mori K, Cho K, Suda K, Ishimaru S, Maeda M (1997)
Thallium-201 single photon emission computed tomography imaging of
meningioma cells in hyperostosis.
Neurol Med Chir 37(8):594-9
47. Narayan S, Cornblath WT, Sandler HM, Elner V, Hayman JA (2003)
Preliminary visual outcomes after three-dimensional conformal radiation
therapy for optic nerve sheath meningioma
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Jun 1;56(2):537-43
48. M.G. Netsky M.G, J. Lapresle (1956)
The first account of a meningioma
Bull Hist Med, 30 (1956), pp. 465–468

49. Niedermeyer I (1997)

Loss of alkaline phosphatase activity in meningiomas: a rapid histochemical technique indicating progression- associated deletion of a putative tumor suppressor gene on the distal part of the short arm of chromosome 1.

J Neuropathol. Exp. Neurol 56(8):879-86

50. Oertel J, von Buttlar E, Schroeder HW, Gaab MR (2005)

Prognosis of gliomas in the 1970s and today.

Neurosurg Focus 15;18(4):e12

51. Papo I (1983)

Intracranial meningiomas in the elderly in the CT scan era.

Acta Neurochir 67(3-4):195-204

52. Pearson BE, Markert JM, Fisher WS, Guthrie BL, Fiveash JB, Palmer CA et al. (2008)

Hitting a moving target: evolution of a treatment paradigm for atypical meningiomas amid changing diagnostic criteria.

Neurosurg Focus 24(5):E3

53. Pecchioli Z (1838)

Soria di un fungo della dura madre, operato coll'estirpazione dal Professor Zanobi Pecchioli.

Nuovo Giornale de' Letterati — Scienze 36:39–44, 1838

54. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM (1997)

Meningioma grading: an analysis of histologic parameters.

Am J Surg Pathol 21(12):1455-65

55. Pettersson-Segerlind J, Orrego A, Lönn S, Mathiesen T (2011)

Long-term 25-year follow-up of surgically treated parasagittal meningiomas.

World Neurosurg. 76(6):564-71

56. Phillips LE, Koepsell TD, van Belle G, Kukull WA, Gehrels JA, Longstreth WT Jr (2002)
History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case control study.
Neurology 25;58(12):1849-52
57. Pistolesi S, Fontanini G, Camacci T, De Ieso K, Boldrini L, Lupi G et al. (2002)
Meningioma-associated brain oedema: the role of angiogenic factors and pial blood supply.
J Neurooncol 60(2):159-64
58. Pollock BE, Stafford SL, Utter A, Giannini C, Schreiner SA (2003)
Stereotactic radiosurgery provides equivalent tumor control to Simpson Grade 1 resection for patients with small- to medium-size meningiomas.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003 Mar 15;55(4):1000-5
59. Preston-Martin S, Pogoda JM, Schlehofer B, Blettner M, Howe GR, Ryan P et al. (1998)
An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma.
Int J Epidemiol 27(4):579-86
60. H. Radner, I. Blümcke, G. Reifenberger, O.D. Wiestler (2002)
Die neue WHO Klassifikation der Tumore des ZNS 2000).
Pathologe 2002 · 23:260–283 DOI 10.1007/s00292-002-0530-8,
61. Riede UN, Werner M, Freudenberg N (2005)
Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie,
1. Auflage, Berlin Heidelberg
62. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, Kaley TJ, McDermott M, Raizer J et al. (2015)
Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties.
J Neurosurg. 2015 Jan;122(1):4-23

63. Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF, Sima AA (1989)
Incidence and clinicopathological features of meningioma.
J Neurosurg 71(5 Pt 1):665-72
64. Romani R, Lehecka M, Gaal E, Toninelli S, Celik O, Niemelä M et al. (2009)
Lateral supraorbital approach applied to olfactory groove meningiomas: experience with 66 consecutive patients.
Neurosurgery 65(1):39-52
65. Rosenblum ML, Hoff JT, Norman D, Weinstein PR, Pitts L. (1978)
Decreased mortality from brain abscesses since advent of computerized tomography
J Neurosurg. 1978 Nov;49(5):658-68.
66. Roser F, Ebner FH, Ritz R, Samii M, Tatagiba MS, Nakamura M (2007)
Management of skull based meningiomas in the elderly patient.
J Clin Neurosci 14(3):224-8
67. Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D (2002)
Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases.
J Neurosurg 97(5):1078-82
68. Simpson D (1957)
The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 20(1):22-39
69. Turgut M, Ozcan OE, Benli K, Ozgen T, Gürcay O, Bertan V et al. (1996)
Factors affecting morbidity and mortality following surgical intervention in patients with intracranial meningioma.
Aust N Z J Surg 66(3):144-50

70. Wagner W, Gaab MR, Schroeder HW, Tschiltschke W (2000)
Cranial neuronavigation in neurosurgery: assessment of usefulness in relation to type and site of pathology in 284 patients.
Minim Invasive Neurosurg 43(3):124-31
71. Wahab M, Al-Azzawi F (2003)
Meningioma and hormonal influences.
Climacteric 6(4):285-92
72. Wertelecki W, Rouleau GA, Superneau DW, Forehand LW, Williams JP, Haines JL et al. (1988)
Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred.
N Engl J Med 4;319(5):278-83
73. Yoshioka H, Hama S, Taniguchi E, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K (1999)
Peritumoral brain edema associated with meningioma: influence of vascular endothelial growth factor expression and vascular blood supply.
Cancer 15;85(4):936-44
74. Zhang ZJ, Wang JL, Muhr C, Smits A (1996)
Synergistic inhibitory effects of interferon-alpha and 5-fluorouracil in meningioma cells in vitro.
Cancer Lett. 27;100(1-2):99-105

11. PUBLIKATIONSVERZEICHNIS

- 1) Linsler S., Keller C., Urbschat S., Ketter R., Oertel J.

Prognosis of Meningiomas in the 1970s and today

Neuro-oncology sept 2014-12-06 Volume 16 supplement 2, ii46

- 2) Linsler S., Keller C., Urbschat S., Ketter R., Oertel J.

Prognosis of Meningiomas in the early 1970s and today

Clin Neurol Neurosurg_ 2016 Oct;149:98-103. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.08.007.

Epub 2016 Aug 3.

12. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Joachim Oertel für die Überlassung des Themas und die freundliche Hilfe und Betreuung.

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei meinem Betreuer Dr. med. Stefan Linsler, der mich stets professionell unterstützt und geduldig alle meine Fragen beantwortet hat. Danke Stefan, auch für die kritische Durchsicht meines Textes.

Ebenfalls möchte ich mich bei PD. Dr. med. R. Ketter für seine fachliche und schnelle Unterstützung und seine direkte Hilfestellung bedanken.

Ich danke außerdem Herrn Prof. Dr. Thomas Längle, der mir bei der graphischen Darstellung der Tabellen ein kompetenter Helfer war.

Am Ende möchte ich mich besonders herzlich bei meinen Eltern und meinem Freund für die liebevolle Unterstützung bedanken.